

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ОСТРЫХ ДОЗИРОВАННЫХ КРОВОПОТЕРЯХ

Установлена чувствительность регуляторов эритропоэза к изменениям величины возмущающего воздействия у кроликов.

Анализ математической модели показал, что регуляция эритропоэза осуществляется не только в зависимости от величины острой кровопотери, величины текущего отклонения количества эритроцитов, но и от скорости гемопоэза и имеет упреждающий характер.

Ключевые слова: кролик, кровопотеря, ретикулоцит, эритроцит, эритропоэз, костный мозг, математическая модель.

T.T. Starinova

MATHEMATICAL MODEL OF ERYTHROPOIETIC ACTIVITY IN ACUTE DOSE BLOOD LOSSES

The sensitivity of the erythropoiesis regulators to value changes in rabbit disturbing activity is determined.

The mathematical model analysis showed that the erythropoiesis regulation is performed depending not only on the acute blood loss size, the value of the current erythrocyte deviation, but also on the hematopoiesis speed and has preventive nature.

Key words: rabbit, blood loss, reticulocyte, erythrocyte, erythropoiesis, bone marrow, mathematical model.

В системе красной крови принято выделять объект регулирования – состав циркулирующей крови; исполнительный механизм – органы кроветворения и кроворазрушения и управляющий их активностью аппарат нейрогуморальной регуляции. Кислородно-транспортная функция периферической крови и функция кроветворения взаимозависимы, поэтому многие закономерности регуляции эритропоэза могут быть выявлены при экспериментальном исследовании и математическом моделировании эритроцитарного звена (объекта регулирования).

Учитывая фрагментарность данных по экспериментальному и теоретическому исследованию вопроса о закономерностях регуляции эритропоэза при острых постгеморрагических анемиях различных глубин, мы поставили в работе **задачу**: на основе количественных оценок комплекса параметров периферической крови, изменяющихся в ответ на острые дозированные кровопотери, построить математическую модель регенераторных процессов; с помощью модели проверить некоторые гипотезы о принципах регуляции числа эритроцитов.

Первая серия экспериментов, результаты которых были статистически обработаны и легли в основу математической модели, выполнена нами в Институте физики им. Л.В.Киренского. Более детальные исследования особенностей резервного эритропоэза, позволившие уточнить и расширить модель, были продолжены на кафедре биохимии и физиологии человека и животных КГУ [1, 2].

Эксперименты выполнены на 60 кроликах. Острые массивные кровопускания проводились строго дозированно в размерах 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60% от объема крови кролика. Качественный состав эритроцитарной популяции исследовался методом кислотных эритрограмм, концентрация эритроцитов измерялась на фотоколориметре ФЭК-М. При определении интенсивностей эритропоэза и гемолиза *in vitro* для стабилизации крови применяли не гепарин, а ионообменную смолу КУ-2 (катионит в натриевой форме). Для определения объема циркулирующей крови использовали высокомолекулярные фракции полиглобулина, выделенные на ионообменных смолах.

При анализе экспериментальных данных было доказано, что независимо от величины возмущающего воздействия начало восстановительного процесса в эритроцитарном звене запаздывает относительно момента нанесения возмущения на постоянное время – 48–72 часа. Совпадение интервала запаздывания с периодом костно-мозгового развития эритроидной клетки, а также с периодом развития максимального эритропоэза после введения животным эритропоэтинов указывает на то, что этот период обусловлен инерционностью исполнительного звена системы – костного мозга.

В результате эксперимента было выявлено, что регенераторная реакция после острых кровопотерь имеет фазный характер. В процессе восстановления выделены стадии (две или три – в зависимости от глу-

бины анемизации) с различной интенсивностью эритропоэза. Регулятор кроветворения чувствителен к изменению объема кровопотери по крайней мере на 5%.

Для системы красной крови характерно нелинейное нарастание ответной реакции на увеличение объема острой кровопотери: скорость восстановления исходного эритроцитарного уровня (V_{max}), определенная в начальный период максимальной интенсивности регенерации, возрастает как степенная функция с увеличением глубины анемизации; начальная интенсивность эритропоэза возрастает как показательная функция.

Острые кровопотери, не превышающие 60% объема крови, не вызывают предельной напряженности и полной мобилизации резерва эритропоэтической мощности организма кролика. После 60%-й кровопотери пиковая мощность кроветворения только в 3,7 раза в среднем превышает нормальную.

Выявлено резкое ускорение темпа созревания ретикулоцитов по сравнению с нормой в первые двое суток после кровопотери и торможение этого процесса в период ретикулоцитарного криза. Скорость созревания ретикулоцитов зависит от глубины анемизации.

Таким образом, экспериментальные данные позволили прийти к выводу, что регулирование в системе красной крови осуществляется с учетом величины возмущающего воздействия (кровопотери), величины отклонения текущего значения регулируемого параметра (количества эритроцитов) от заданного и, наконец, от скорости изменения регулируемого параметра. При этом поддерживается высокая точность регулирования, упреждается перерегулирование при подходе к стационарному уровню концентрации эритроцитов, обеспечивается устойчивость и быстродействие системы эритрон.

Построена математическая модель эритроцитарного звена, основанная на гипотезе упреждения, а также модель, учитывающая влияние экстремального эритропоэза на скорость переходного процесса.

С целью формальной проверки гипотезы об “экономном”, упреждающем характере регулирования в системе красной крови мы попытались построить модель регуляции числа эритроцитов, в которой были бы объединены преимущества регулирования по величине возмущающего воздействия, обеспечивающего быстродействие системы, по величине отклонения текущего числа эритроцитов от заданного, позволяющего уменьшить отклонение независимо от того, какими причинами оно вызвано, и с учетом скорости изменения регулируемого параметра (для экономии энергетических затрат в исполнительном устройстве и для улучшения качества регулирования).

В основной цепи структурной схемы (рис.1) находится объект регулирования, выходная величина которого N_r – текущее значение числа эритроцитов – складывается из количества клеток, оставшихся в русле после кровопотери и суммарного количества новых клеток, поступивших к рассматриваемому моменту времени из костного мозга в русло

$$N(t) = -F(t) + \int_0^{-\tau} (p(t) - q(t))dt ,$$

где $p(t)$ – интенсивность эритропоэза;

$F(t)$ – функция возмущения; последний член уравнения $q(t)$ учитывает гибель клеток от случайных причин.

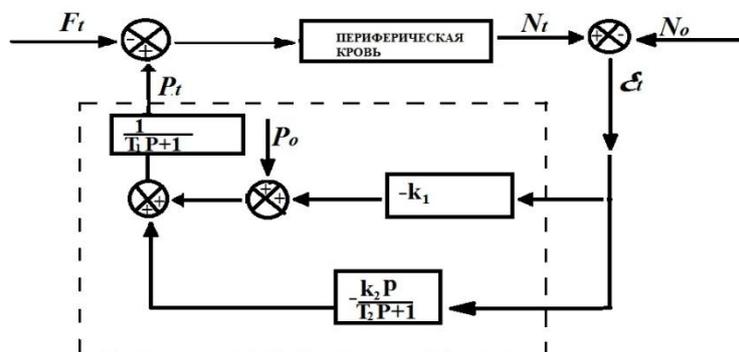


Рис. 1. Структурная схема системы регулирования концентрации эритроцитов

Контур обратной связи моделирует динамику исполнительного органа (костного мозга) и регулятора кроветворения. Согласно схеме, управляющее воздействие, а следовательно, интенсивность эритропоэза, формируется в зависимости от величины суммы двух сигналов: сигнала, пропорционального отклонению текущего числа эритроцитов от заданного: $p(t) = p_0 - K_1(N(t) - N_0)$, и сигнала, пропорционального скорости изменения регулируемого параметра

$$T_2 p(t) + p(t) = -K_2 N(t),$$

где K_1 – коэффициент усиления пропорциональной части исполнительного органа. При исследовании модели в качестве K_1 использовались экспериментальные значения коэффициента пропорциональности между интенсивностью эритропоэза и отклонением текущего числа эритроцитов от заданного;

K_2 – коэффициент усиления дифференцирующей (упреждающей) части;

T_2 – постоянная времени неидеального дифференцирующего звена.

Применение неидеального дифференцирующего звена в данном случае более справедливо, чем применение чистого дифференцирования, так как выходная реакция идеального дифференцирующего звена на ступенчатое возмущение является δ -функцией, т.е. представляет собой бесконечно тонкий импульс. Нам представляется, что такая реакция исключена для системы крови.

Наконец, в исполнительное устройство включено инерционное звено (передаточная функция $1/(T_1 P + 1)$), моделирующее 48–72-часовую задержку восстановительной реакции на кровопотерю. При исследовании модели использовались экспериментальные значения постоянной T_1 . Результаты исследования модели (рис. 2) показали хорошее совпадение расчетных и экспериментальных данных.

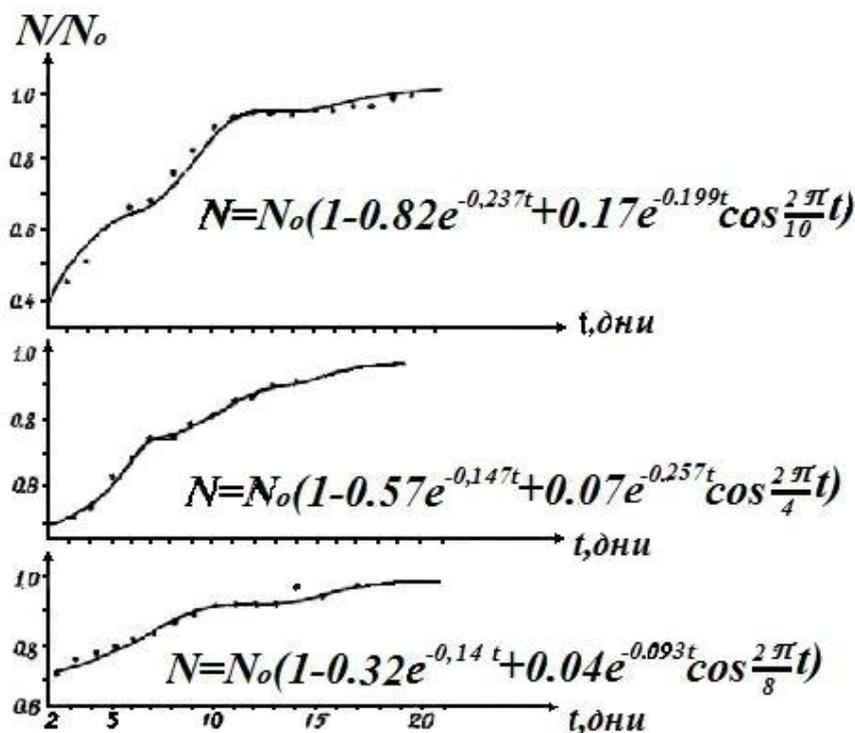


Рис. 2. Расчетные кривые восстановления исходного эритроцитарного уровня

Для переходных процессов, рассчитанных по уравнениям, выполняется необходимое и достаточное условие монотонности, т.е. кривые нигде не пересекают исходного стационарного уровня, восстановление осуществляется без перерегуляции, что соответствует результатам эксперимента. Специальное исследование показало, что подключение дифференцирующего звена (введение регуляции по скорости изменения

числа эритроцитов) улучшает динамические свойства системы, а именно: делает монотонным переходный процесс, который был бы колебательным (с перерегуляцией) при тех же самых значениях коэффициентов K_1, K_2, T_1 и T_2 , но без шунтирования инерционной гибкой обратной связью. Коэффициент дифференцирующего звена отрицателен для всех исследованных доз кровопотерь. В этом смысле гипотеза упреждения подтверждается: канал регулирования по скорости тормозит процесс восстановления исходных гематологических параметров.

Нами была построена также модель, отражающая возможное влияние на скорость регенераторного процесса замены нормального типа кроветворения экстремальным [2]. Главной целью при построении модели была проверка возникшего при анализе результатов эксперимента предположения о влиянии гибели короткоживущих эритроцитов, продуцированных в условиях острой постгеморрагической анемии, на скорость восстановления исходного эритроцитарного уровня, а также выявление характера распределения длительностей жизни эритроцитов вокруг среднего значения после кровопотери. Поскольку в литературе не имеется сведений относительно распределения эритроцитов по длительностям жизни, то целесообразно путем моделирования проверить наиболее вероятные гипотезы и выявить распределение, наилучшим образом удовлетворяющее экспериментальным данным. Наиболее простым является случай, когда в каждый момент времени образуются эритроциты с равной укороченной длительностью жизни (распределение является δ -функцией). Рассмотрены также случаи нормального и пуассоновского законов распределения эритроцитов по срокам жизни t в любой момент времени t вокруг среднего значения срока жизни $\lambda(t)$.

В основу модели положено уравнение эритроцитарного баланса, дополненное и модифицированное нами в условиях нашего эксперимента:

$$\frac{dN}{dt} = p(t) - q_{cm}(t) - q_{ca}(t) - q_n(t), \quad (1)$$

$$p(t) = p_0 + k_1(N_0 - N(t)),$$

где $N(t)$ – количество эритроцитов в момент времени t ;
 $P(t)$ – интенсивность эритропоэза, то есть количество эритроцитов, регенерируемых в единицу времени;
 $q_{cm}(t)$ – количество эритроцитов, разрушающихся в единицу времени из-за старения;
 $q_{ca} t$ – количество эритроцитов, подвергающихся в единицу времени случайному разрушению;
 $q_{ca} t = \alpha N t, \alpha = const$;
 $q_n(t)$ – произвольная функция времени, описывающая возмущения, подаваемые на систему;
 k_1 – коэффициент, определяющий ответную реакцию организма на изменение числа эритроцитов.

Предположим, что до кровопотери длительности жизни эритроцитов распределены некоторым образом вокруг среднего значения λ_0 , равного 65 дням [3, 4]. После кровопускания, вследствие перехода обычного типа кроветворения на экстремальный, в циркулирующую кровь начинают поступать эритроциты с резко сокращенными сроками жизни: $\lambda(t) < \lambda_0$. Основываясь на результатах исследования кислотных эритрограмм, аналитической зависимости скорости восстановления числа клеток от дозы кровопотери [1], предполагаем далее, что срок жизни эритроцитов λ_t зависит от глубины анемизации, и восстановление производства эритроцитов с нормальной длительностью жизни (восстановление нормального типа эритропоэза) происходит до завершения регенерации: $\lambda_t \rightarrow 65$, при $N_t \rightarrow N_{\text{порог}}$, где $N_{\text{порог}} = k_3 N_0, k_3 < 1$. Введена простейшая (линейная) зависимость между потенциальным сроком жизни вышедших в русло эритроцитов λ_t и отклонением текущего значения числа эритроцитов N_t от порогового $N_{\text{порог}}$

$$\lambda(t) = \begin{cases} \lambda_0 - k_2(N_{\text{порог}} - N(t)), & \text{при } N(t) \leq N_{\text{порог}} \\ \lambda_0, & \text{при } N(t) > N_{\text{порог}} \end{cases} \quad (2)$$

Интенсивность гемолиза $q_{cm}(t)$ оценивалась следующим образом. Пусть в момент $(t-\tau)$ интенсивность эритропоэза равна $p(t-\tau)$. Поскольку длительности жизни поступающих в русло эритроцитов имеют дисперсию относительно $\lambda(t)$, то только часть $\beta(t-\tau, \tau) < 1$ всех клеток $p(t-\tau)$ имеет длительность жизни, равную в точ-

ности t , и погибнет в момент t . Таким образом, в момент t разрушится $\beta(t-\tau, \tau) \cdot p(t-\tau)$ тех клеток, которые поступили в русло в момент $(t-\tau)$; $\beta(t, \tau)$ представляет собой функцию распределения эритроцитов, рожденных в момент t , по срокам жизни τ ; $\int_0^{\tau_{max}} \beta(t, \tau) d\tau = 1$ для всех t ; τ_{max} – максимально возможный срок жизни эритроцитов.

Интегрируя по величине длительностей жизни эритроцитов τ , получаем интенсивность гемолиза в результате старения в момент времени t

$$q_{cm}(t) = \int_0^{\tau_{max}} \beta(t-\tau, \tau) \cdot p(t-\tau) d\tau, \quad (3)$$

где $\tau_{max} > \lambda_0$ при всех распределениях $\beta(x, t)$, отличных от δ -распределения. В случае δ -распределения $\tau_{max} = \lambda_0$.

Объединяя (1)–(3), получаем систему уравнений, описывающих регенераторные процессы в условиях экстремального эритропоэза:

$$\frac{dN}{dt} = p(t) - \alpha N - \int_0^{\tau_{max}} \beta(t-\tau, \tau) \cdot p(t-\tau) d\tau$$

$$p(t) = p_0 + k_1(N_0 - N)$$

$$\lambda(t) = \begin{cases} \lambda_0 - k_2(N_{порог} - N(t)), & \text{при } N(t) \leq N_{порог} \\ \lambda_0, & \text{при } N(t) > N_{порог}, \end{cases}$$

которая рассматривается при начальном условии: $N = N(0)$ при $t = 0$.

Результаты исследования модели подтвердили возможность появления на кривых постгеморрагического восстановления участков с замедленной (в случае нормального и пуассоновского распределений) и отрицательной (в случае δ -распределения) скоростью регенерации. Наилучшее совпадение с экспериментальными данными достигнуто при нормальном законе распределения сроков жизни эритроцитов вокруг среднего значения (рис. 3).

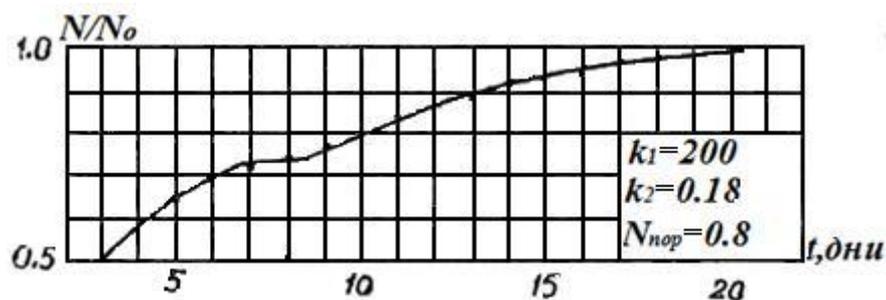


Рис. 3. Кривая восстановления исходного эритроцитарного уровня в случае нормального распределения длительностей жизни эритроцитов

Программы, составленные для расчета динамики регенераторного процесса и исследования свойств модели, могут быть использованы для оценки влияния экстремального эритропоэза на переходные процессы при любых формах анемий (полицитемий) и при любой предыстории системы.

В заключение отметим, что количественные методы, примененные в работе при исследовании процессов воспроизводства эритроцитарной популяции, могут быть использованы в клинике для диагностических целей и для оценки эффективности лечения анемий различной этиологии.

Литература

1. *Старинова Т.Т.* Математическая модель регенераторных процессов после дозированных кровопотерь // ИНПРИМ-98: мат-лы 3-го Сиб. конгр. по прикладной и индустриальной математике. – Новосибирск, 1998. – С. 139–140.
2. *Старинова Т.Т.* Закономерности регенерации красной крови при острой постгеморрагической анемии // Гомеостаз и экстремальные состояния организма: сб. науч. тр. IX Междунар. симп. – Красноярск: Изд-во Краснояр. НЦ СОРАН, 2003. – С.136–139.
3. Содержание аскорбиновой кислоты и ее окисленных форм при старении эритроцитов, продуцированных в условиях нормального и напряженного эритропоэза / *А.М. Кудряшов, Н.М. Титова, А.А. Савченко* [и др.] // Биомедицинская химия. – 2005. – Т 51. – Вып 1. – С 53–59.
4. *Титова Н.М.* Структурно-функциональные свойства эритроцитов напряженного эритропоэза // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т90, № 8. – С.149–150.



УДК 591.442:636.3

*В.Ю. Чумаков, Е.Ю. Складнева,
Р.Э. Красовская, Ю.А. Рачинский*

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФАНГИОНОВ ЖЕЛУДКА СОБАК НА НЕКОТОРЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

В статье рассматривается морфологическая характеристика стенки лимфангионов внеорганного и внутриорганного лимфатического русла желудка собак на некоторых этапах постнатального онтогенеза.

Ключевые слова: собака, желудок, лимфангион, постнатальный онтогенез, морфометрические показатели.

*V.Yu. Chumakov, E.Yu. Skladneva,
R.E. Krasovskaya, Yu.A. Rachinskiy*

THE LYMPHANGION PECULIARITIES OF THE DOG STOMACH AT SOME POSTNATAL ONTOGENESIS STAGES

The morphological characteristics of the lymphangion wall of extraorganic and intraorganic lymphatic channel of dog stomach at some postnatal ontogenesis stages is considered in the article.

Key words: dog, stomach, lymphangion, postnatal ontogenesis, morphometric indices.

Введение. В настоящее время значительно вырос интерес морфологов, физиологов и клиницистов к изучению различных аспектов микроциркуляторного русла, составной частью которого является лимфатическое русло. Лимфообращение связано с активной деятельностью корней лимфатической системы – это и лимфатические капилляры, которые всасывают из тканей воду, и растворенные в ней вещества, резорбируют невсасывающиеся в кровеносные капилляры коллоидные растворы белков и эмульсии липоидов, взвеси инородных частиц. Изучение процессов всасывания в пищеварительном тракте не может быть достаточно полным без изучения состава оттекающей от различных его отделов лимфы. Однако ввиду значительной трудности в работе с лимфатической системой методы получения лимфы от ряда органов или не удовлетворяют исследователей, или совершенно отсутствуют. Это вызывает объективные сложности для изучения лимфатического русла ряда органов, и многие вопросы экспериментальной и клинической морфологии нуждаются в детальном изучении и разрешении. Так, вопросы микро- и макроанатомии лимфатического русла желудка собак до сих пор остаются актуальными и заслуживают внимания [2–5,7–9].

Однако в доступной отечественной и иностранной литературе мы не обнаружили исчерпывающих све-