

Академик НАН Украины Г. В. Кнышов, Е. А. Настенко,
В. Б. Максименко, А. А. Кравчук

Анализ интегральных характеристик транспорта кислорода в организме человека по данным обследований и на математической модели капиллярной сети в виде клеточного автомата

Мережу капілярів змодельовано за допомогою клітинного автомата. Модель характеризується широким спектром динамічних властивостей капілярного кровотоку і насичення тканин киснем. У той же час усереднена величина насичення тканин киснем підтримується на приблизно постійному рівні в широкому діапазоні кисневої потреби тканин. Отримано досить добру відповідність результатів теоретичних досліджень з емпіричними даними.

Регуляция периферического кровообращения включает метаболически обусловленное динамическое перераспределение крови, стабилизацию основных гемодинамических характеристик на уровне микроциркуляторных единиц и массообмен внутри них. На уровне артериол происходит окончательная стабилизация давления крови, после чего в микроциркуляторных единицах осуществляется встречный транспорт метаболитов и кислорода через стенку истинного капилляра и артериовенозный шунтовой сброс крови [1–4]. Движение крови в системе артериальных сосудов изучено наиболее детально [5, 6]. Вместе с тем интегральные свойства периферической кровеносной системы исследованы недостаточно как на эмпирическом уровне, так и теоретически, с использованием математических моделей.

Несмотря на высокостабильные условия продвижения крови по единичному капилляру, число активных, работающих капилляров является переменной величиной и определяется локальной метаболической активностью тканей. По данным литературы [1, 2, 7], период активного состояния капилляра составляет 20–70 с, вследствие чего капиллярная сеть нередко описывается как высокоинерционная, гомеостатичная, консервативная система. При этом постоянство кровотока в единичном капилляре отождествляется с постоянством системного капиллярного кровотока в целом, что не соответствует физиологической реальности.

В соответствии с представлениями синергетики о системах, обладающих критической самоорганизацией [8, 9], капиллярная сеть может рассматриваться в виде большой интерактивной системы, функционирующей на кромке хаоса, или, следуя терминологии работы [9], в состоянии “устойчивого неравновесия”. Регуляция тканевого кровотока должна быть максимально динамичной для обеспечения гомеостатичности, постоянства тканевого насыщения кислородом, что может быть осуществлено в системах, обладающих критической самоорганизацией, даже при достаточно длительных периодах активного и пассивного состояния их элементов.

Недостаток эмпирической информации может быть, по крайней мере, частично, преодолен привлечением современных методов математического моделирования с использованием клеточно-автоматных моделей.

Наша цель — на основе сведений об анатомическом строении и принципах функционирования системы микроциркуляции построить модель микроциркуляторной сети в виде клеточного автомата, исследовать ее основные статические и динамические свойства и сопоставить результаты с данными клинических исследований.

Клинические исследования. *Методика.* Использованы данные обследования 719 человек в возрасте от 17 до 58 лет в 1–2-е сутки после протезирования клапанов сердца и/или аортокоронарного шунтирования. Измерялись среднединамическое, систолическое и диастолическое давление крови инвазивным хирургическим тонометром МХ-03. Центральное венозное давление крови регистрировали прямым катетерным методом с помощью водного манометра Calibro-27326. Минутный объем кровообращения измеряли с помощью ультразвукового доплеровского флоуметра Cardioflow (“Texas Instruments”, США). Частоту сердечных сокращений определяли по показаниям тонометра или рассчитывали по электрокардиограмме, зарегистрированной с помощью поликардиографа (Mingograph-82). Парциальное давление кислорода в артериальной ($p_{O_{2a}}$) и венозной ($p_{O_{2v}}$) крови измеряли с помощью биохимического газового анализатора ВМС-33 (микроаструп). Сердечный индекс рассчитывали по формуле [10]

$$СИ = МОК/ППТ, \quad (1)$$

где МОК — минутный объем кровообращения, ППТ — площадь поверхности тела испытуемого.

Индексы системной доставки ($ИД_{O_2}$) и потребления ($ИП_{O_2}$) кислорода, нормированные по площади поверхности тела ($мл/(мин \cdot м^2)$), рассчитывали по формулам [11]

$$ИД_{O_2} = C_{O_{2a}} \cdot СИ; \quad (2)$$

$$ИП_{O_2} = (C_{O_{2a}} - C_{O_{2v}}) \cdot СИ, \quad (3)$$

где СИ — сердечный индекс ($л/(мин \cdot м^2)$); $C_{O_{2a}}$ — концентрация кислорода в артериальной крови ($мл/дл$); $C_{O_{2v}}$ — концентрация кислорода в венозной крови ($мл/дл$).

Концентрацию кислорода в артериальной и венозной крови определяли по выражениям [11]:

$$C_{O_{2a}} = S_{O_{2a}} \cdot Hb \cdot 1,39 + (100 \cdot a)/P_{атм} \cdot p_{O_{2a}}, \quad (4)$$

$$C_{O_{2v}} = S_{O_{2v}} \cdot Hb \cdot 1,39 + (100 \cdot a)/P_{атм} \cdot p_{O_{2v}}, \quad (5)$$

где Hb — уровень гемоглобина; $S_{O_{2a}}$ — насыщение артериальной крови кислородом; $S_{O_{2v}}$ — насыщение венозной крови кислородом; $p_{O_{2a}}$ — парциальное давление кислорода в артериальной крови ($мм \text{ рт. ст.}$); $p_{O_{2v}}$ — парциальное давление кислорода в венозной крови ($мм \text{ рт. ст.}$); $a = 0,023$ — коэффициент, зависящий от температуры, при которой измерялись показатели содержания кислорода в крови, $t = 37 \text{ }^\circ\text{C}$; $P_{атм} = 760 \text{ мм рт. ст.}$ — атмосферное давление.

Для обработки данных применяли разработанную в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова систему распознавания образов на основе специальных алгоритмов кластерного анализа [12], методы корреляционного и регрессионного анализа [13], вариационной статистики. Подробный анализ полученных зависимостей и соответствующие им уравнения регрессии приведены в работах [14, 15]. Здесь мы ограничимся

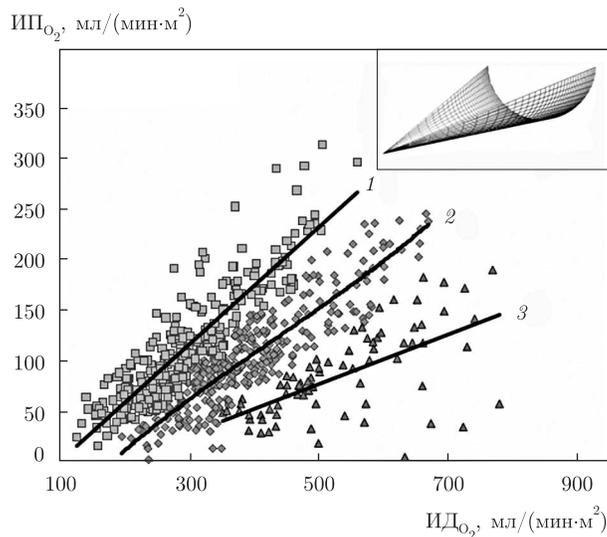


Рис. 1. Зависимости индекса потребления кислорода (ИПО₂) от индекса его доставки (ИДО₂): 1 — при недостаточности кровообращения; 2 — в норме; 3 — при избыточном кровотоке (гипердинамии)

анализом установленных закономерностей на качественном уровне, минимально необходимым для формирования базовых подходов к математическому моделированию.

Результаты исследований эмпирических данных. Нами были получены [12, 14] семейства зависимостей между доставкой и потреблением кислорода. Условия транспорта кислорода, базовыми составляющими которого являются величина системного кровотока и содержание кислорода в артериальной крови, представляются основным фактором, управляющим периферическим кровотоком и, соответственно, числом работающих капилляров. По сравнению с метаболически необходимым, избыточный кровоток приводит к снижению артериовенозного градиента содержания кислорода, и наоборот. Этот факт может быть адекватно объяснен с позиций перераспределения нутритивного (капиллярного) и шунтового кровотока, а также увеличения скорости массообмена в условиях тканевого кислородного долга.

Сказанное иллюстрируется семейством зависимостей индекса потребления кислорода от его доставки (рис. 1). Анализ данных зависимостей показывает, что при той же доставке кислорода (ИДО₂) индекс потребления кислорода (ИПО₂) при недостаточности кровообращения (зависимость 1) возрастает по сравнению с нормой (зависимость 2) за счет увеличения артериовенозного градиента содержания кислорода, а при избыточном кровотоке (зависимость 3) — снижается за счет увеличения шунтового артериовенозного сброса и артериализации (смешивания с артериальной кровью) венозной крови. Подчеркнем, что здесь речь идет об изменении показателя, а не об истинном потреблении кислорода.

Теоретические исследования на клеточно-автоматных моделях. Изменения метаболической активности тканей и уровня системного кровотока приводят к изменению числа активных капилляров и длительности их активного состояния. Каждому капилляру предшествует сфинктер, образованный двумя гладкомышечными клетками, которые являются продолжением мышечного слоя метартериолы [1–4]. Блок-схема микроциркуляторной единицы изображена на рис. 2. Схема включает истинные (обменные) капилляры и шунтирующие артериовенозные микрососуды.

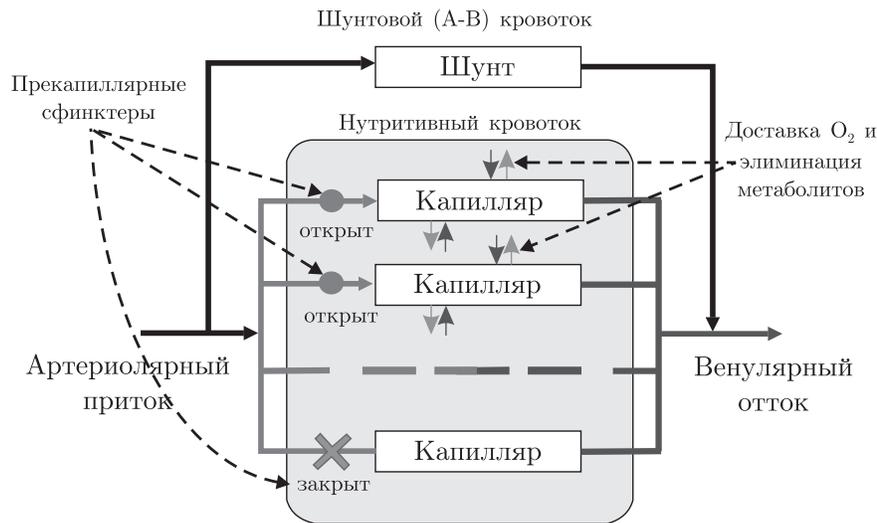


Рис. 2. Блок-схема микроциркуляторной единицы

При нормальном насыщении кислородом окружающих тканей под воздействием симпатической нервной системы (СНС) прекапиллярный сфинктер сокращается, блокируя капиллярный кровоток (рис. 2). В клетках тканей, прилегающих к капилляру, накапливаются так называемые вазодилаторные метаболиты [1, 2, 4], блокирующие воздействие СНС. Это приводит к открытию сфинктеров, возобновлению кровотока через капилляр, поступлению кислорода и выведению метаболитов через стенку капилляра. После удаления накопившихся продуктов обмена действие СНС возобновляется.

Описанный принцип работы позволяет представить капилляр как дискретный элемент с двумя состояниями: “открыт”, “закрыт”. Это натолкнуло на идею создания модели капиллярной сети в виде клеточного автомата.

Клеточный автомат. Приведенные выше выкладки позволили сформировать решающие принципы модели микроциркуляторной сети в виде двухкомпонентного клеточного автомата, содержащего два типа ячеек — моделирующих клетки ткани (осуществляющие метаболизм) и клетки с дискретно меняющимися состояниями, моделирующие капилляры. Рассмотрим поперечное сечение участка ткани Ω таким образом, чтобы центральные оси капилляров были перпендикулярны плоскости сечения. Идеализируя модель, примем, что центральные оси капилляров выбранного участка ткани являются параллельными и расположены на одинаковом расстоянии друг от друга, если не оговорено другое. Для устранения краевых эффектов замкнем противоположные края области Ω . Разобьем плоскость сечения на квадратные элементы одинаковой величины. Таким образом, в узлах сетки получим два типа элементов: *тканевые клетки* — элементы, которые соответствуют клеткам ткани; и *капиллярные клетки* — элементы, соответствующие капиллярам.

Проводя аналогию с физиологической системой, введем величину $z_{ij}^t \geq 0$ — насыщение тканевой клетки кислородом в момент времени t . Для капиллярных клеток введем величину $Z_0^t \geq 0$ — концентрация кислорода в артериальной крови.

Будем считать, что капилляр в закрытом состоянии функционирует так же, как и тканевая клетка, и что концентрация кислорода в открытом капилляре остается неизменной и равной Z_0 . В более общем случае $Z_0 = f(t)$ — некоторая функция.

В следующем упрощении опустим существование межклеточной жидкости и примем упрощенную схему диффузии кислорода непосредственно в тканевых клетках. Последовательно для каждой четверки клеток

$$z_{ij}^{t+1} = 1/4\{z_{11}^t + z_{12}^t + z_{21}^t + z_{22}^t\}, \quad (6)$$

где z_{ij}^{t+1} — содержание кислорода в тканевой клетке (или в закрытом капилляре) в момент времени $t + 1$; z_{ij}^t — содержание кислорода в тканевой клетке (или в закрытом капилляре) в момент времени t .

Тканевые клетки потребляют кислород, выделяя метаболиты, этот процесс описывается выражением

$$z_{ij}^{t+1} = z_{ij}^t - a, \quad (7)$$

где a — величина метаболической активности клетки, $a > 0$.

Абстрагируясь от многогранной сложности биохимических процессов, вызывающих открытие-закрытие капилляров, введем две величины: порог открытия, $\Theta_O > 0$, и порог закрытия, $\Theta_C > 0$, капилляра, причем $\Theta_O < \Theta_C$. Обозначим π — область чувствительности прекапиллярного сфинктера к воздействию вазодилаторных метаболитов. $Z_\pi = \sum_{\pi} z_{ij}$ — суммарное содержание кислорода во всех тканевых клетках области π .

Если для закрытого капилляра $Z_\pi < \Theta_O$, то капилляр открывается и насыщение крови кислородом в нем становится равным Z_0 (через открывшийся капилляр начинает течь артериальная кровь). Если для открытого капилляра $Z_\pi > \Theta_C$, то капилляр закрывается и, как указывалось выше, он начинает функционировать как тканевая клетка.

Построенная модель микроциркуляторной сети представляет собой конечный автомат. Состояние матрицы клеток изменяется скачкообразно, после последовательного применения решающих правил к каждой клетке матрицы (в пределах одной итерации). Каждая итерация работы модели состоит из следующих фаз:

- 1) открытие-закрытие капилляров: для каждого капилляра рассчитывается величина Z_π , которая сравнивается с порогами Θ_O и Θ_C , и по описанному выше алгоритму устанавливается новое состояние капилляра;
- 2) диффузия кислорода в тканевых клетках, формула (7);
- 3) поглощение кислорода и выделение метаболитов, формула (8).

Для простоты изложения область значений $a \in (0; a_{\max}]$ будем называть регуляторным диапазоном. Величина a_{\max} соответствует такому минимальному значению метаболической активности тканевых клеток, при котором прекращается переключение состояния всех капилляров. При этом, в зависимости от других параметров модели, могут быть открыты как все капилляры, так и всего лишь некоторая их часть.

Результаты клеточно-автоматного моделирования статических характеристик капиллярной сети. В вычислительных экспериментах были получены интегральные зависимости от метаболической активности тканевых клеток следующих показателей (рис. 3): общего капиллярного кровотока (количества открытых капилляров); средней величины насыщения кислородом тканевых клеток; количества капилляров, которые открылись и закрылись во время одной итерации. Количество открытых капилляров находится в линейной зависимости от метаболической активности тканевых клеток (см. рис. 3, кривая 1). Общий кровоток в капиллярной сети равен сумме кровотоков через активные капилляры, количество которых определяется текущим метаболическим запросом тканей. Линейная связь

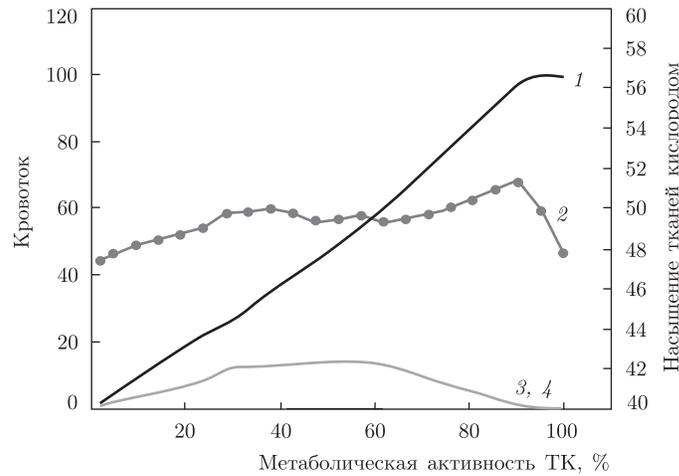


Рис. 3. Зависимости средних величин статических показателей модели от метаболической активности тканевых клеток: 1 — осредненный капиллярный кровоток, % (равен среднему количеству открытых капилляров); 2 — средняя величина насыщения кислородом тканевых клеток (ТК), %; 3, 4 — среднее количество капилляров, открывшихся/закрывшихся в течение одной итерации, %

капиллярного кровотока с метаболическим запросом тканей находится в хорошем соответствии с линейными зависимостями доставки и потребления кислорода, полученными по клиническим данным (см. рис. 1).

Средняя величина насыщения тканевых клеток кислородом ($z_{ij,cp}$) незначительно колеблется в области (0,46; 0,54) в диапазоне (0; $0,9a_{max}$) метаболической активности (см. рис. 3, кривая 2). Это свидетельствует об устойчивости модели к изменению метаболической активности тканевых клеток. То есть реальная система, обладающая учтенными в модели свойствами, поддерживает указанные характеристики гомеостатически без специальных регуляторных механизмов.

Кривые зависимости среднего количества капилляров, которые открылись или закрылись во время одной итерации, от метаболической активности тканевых клеток (см. рис. 3, кривые 3, 4) имеют максимум в окрестности значения $0,5a_{max}$. Отметим, что хотя в пределах одной итерации количество открывшихся и закрывшихся капилляров может существенно отличаться, средние значения данного показателя практически совпадают. Следует также отметить, что при значениях $a > 0,5a_{max}$ уменьшение среднего количества капилляров, которые изменили свое состояние, обусловлено тем, что часть капилляров остаются открытыми постоянно.

Полученные результаты говорят о высокой адаптивности микрососудистой сети (и гомеостатичности системы “ткань — микрососуды”) к изменению активности отдельного органа или организма в целом, что позволяет гомеостатически поддерживать жизненно важный баланс содержания кислорода и метаболитов в тканях.

Динамические свойства капиллярного кровотока и тканевого насыщения кислородом. Результаты моделирования. Проанализируем некоторые виды колебаний модельных значений капиллярного кровотока и тканевого насыщения кислородом (рис. 4), полученные при изменении граничных условий. Как видно из графиков, приведенных на рис. 4, модель демонстрирует различные виды колебаний основных характеристик — от хаотических до периодических, в том числе и колебания с фликкер-шумом. Согласно теории самоорганизованной критичности, построенная модель, как система, функционирующая на “кромке ха-

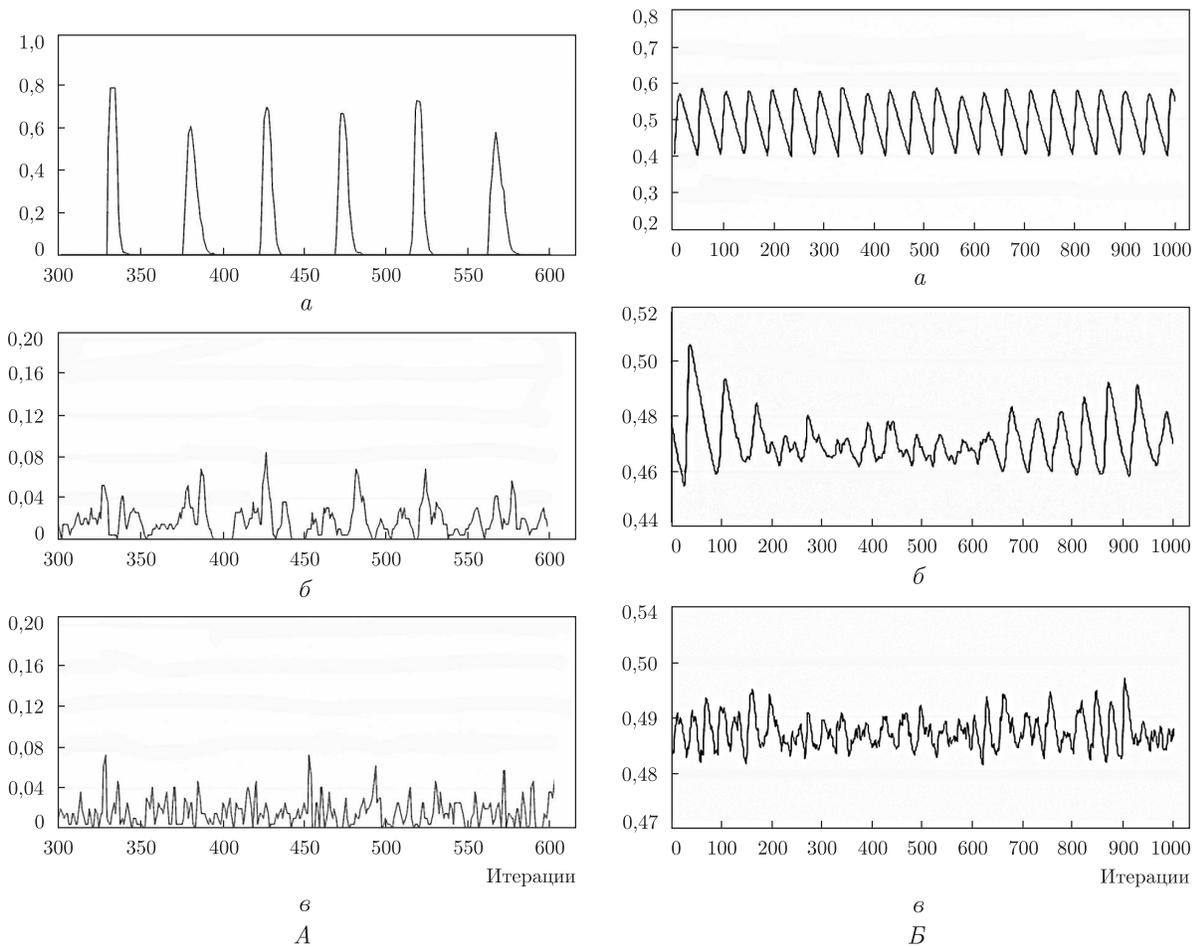


Рис. 4. Динамика количества открытых капилляров (А) и насыщения тканей кислородом (В): *a* — периодические колебания, *б* — колебания с фликкер-шумом, *в* — хаотические колебания

оса”, обладает высокими адаптивными свойствами [8, 9]. Таким образом, модель проявляет весьма разнообразное поведение показателей капиллярного кровотока и тканевого насыщения кислородом, характер которых существенно меняется при изменении ее параметров. Величина капиллярного кровотока является весьма динамичным, изменчивым, высокоадаптивным показателем. Это соответствует известным эмпирическим данным. В полученных в эксперименте колебаниях кровотока в артериолах и венолах, определяемых кровотоком в прилежащих микроциркуляторных единицах, четко прослеживаются и колебания, обусловленные сокращениями сердца [6].

Все сказанное выше дает основание предположить возможность синхронизации периферического кровотока с системным, обусловленным сокращениями сердца. Этот вопрос, а также вопросы динамического формирования колебательных свойств гомеокинетических показателей микроциркуляторной системы заслуживают отдельного, более детального рассмотрения.

Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы.

Линейный характер зависимости капиллярного кровотока от метаболической активности тканей находится в хорошем соответствии с полученной по клиническим данным линей-

ной взаимосвязью доставки и потребления кислорода целостного организма. Форма наблюдаемых эмпирических зависимостей может быть обусловлена закономерностями регуляции капиллярного кровотока.

Система, обладающая учтенными в модели, достаточно простыми свойствами “пороговой регуляции”, автоматически поддерживает примерно постоянное, физиологически приемлемое тканевое насыщение кислородом, т.е. является гомеостатичной по отношению к этому показателю. Колебания среднего тканевого насыщения кислородом изменяются в пределах $\pm 10\%$ от среднего значения для широкого диапазона значений метаболической активности тканевых клеток.

Зависимость среднего количества капиллярных клеток, изменивших свое состояние в течение одной итерации, от метаболической активности тканевых клеток имеет максимум при средних значениях метаболической активности. То есть режим средних метаболических нагрузок сопровождается наибольшей частотой переключения капилляров и соответствует режиму с наиболее интенсивным перераспределением периферического кровотока.

Большой период активного и пассивного состояния единичного капилляра не является препятствием высокой динамичности системы в целом, поскольку в большой интерактивной системе, каковой является капиллярная сеть, всегда имеется большое количество капилляров, находящихся в околоритическом состоянии и готовых в любой момент изменить свое состояние “закрыт — открыт”.

Система микроциркуляции, показатели которой варьируют между двумя пороговыми значениями (минимальным и максимальным), характеризуется большой шириной регуляторного диапазона и высоким разнообразием поведения при гомеостатическом поддержании тканевого насыщения кислородом в пределах практически всего регуляторного диапазона. Эти свойства усиливаются, если система составлена из “неточных элементов”, т.е. если параметры входящих в систему однотипных элементов не являются одинаковыми, а варьируют в некотором диапазоне значений.

1. *Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. – Москва: Медицина, 1984. – 432 с.
2. *Куприянов В. В., Калмыкова В. И.* Современное представление об организации системы микроциркуляции. – Москва: Медицина, 1982. – 246 с.
3. *Рашмер Р.* Динамика сердечно-сосудистой системы. – Москва: Медицина, 1981. – 659 с.
4. *Little R. C., Little W. C.* Physiology of the Heart and Circulation. – Chicago: Year Book Med. Publ., 1989. – 379 p.
5. *Каро К., Педли Т., Шротер Р., Суд У.* Механика кровообращения. – Москва: Мир, 1981. – 624 с.
6. *Лайтфут Э.* Явления переноса в живых системах. Биомедицинские аспекты переноса количества движения и массы. – Москва: Мир, 1977. – 520 с.
7. *Achakri H., Rachev A., Stergiopoulos N., Meister J. J.* A theoretical investigation of low frequency diameter oscillations of muscular arteries // Ann. Biomed. Eng. – 1994. – **22**, No 3. – P. 253–263.
8. *Vak P.* How nature works: the science of self-organized criticality. – New York: Springer, 1996. – 205 p.
9. *Управление риском: Риск. Устойчивое развитие. Синергетика.* – Москва: Наука, 2000. – 431 с.
10. *Ream A. K., Fogdall R. P.* Acute cardiovascular management anesthesia and intensive care. – Philadelphia; Toronto: J. B. Lippincott Company, 1982. – 940 p.
11. *Reeder G. D.* The biochemistry and physiology of hemoglobin. – Reston: Amer. Soc. of Extra-Corp. Technol., 1986. – 250 p.
12. *Nastenko E. A.* The Use of Cluster Analysis for Partitioning Mixtures of Multidimensional Functional Characteristics of Complex Biomedical Systems // J. Autom. and Inform. Sci. – 1996. – **28**, No 5–6. – P. 77–83.
13. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.

14. *Настенко Е. А., Максименко В. Б., Палец Б. Л. и др.* Роль показателей центральной гемодинамики в регуляции системного транспорта кислорода // *Щорічник наук. праць Асоціації серц.-суд. хірургів України.* – 2000. – Вип. 8. – С. 142–144.
15. *Кнышов Г. В., Настенко Е. А., Максименко В. Б., Янчук П. И., Кравчук А. А., Велик Л. Н.* Интегральные закономерности регуляции доставки и потребления кислорода в организме человека // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2006. – **92**, No 12. – С. 1412–1418.

*Національний інститут серцево-судинної
хірургії ім. Н. М. Амосова АМН України, Київ*

Поступило в редакцію 13.07.2009

Academician of the NAS of Ukraine **G. V. Knyshov, E. A. Nastenko,
V. B. Maksymenko, A. A. Kravchuk**

Analysis of integral characteristics of oxygen transport in human organism by clinical data and with a mathematical model of capillary network in the form of a cellular automaton

A capillary network is modeled as a cellular automaton. A model demonstrated a high variety of dynamical properties of the capillary blood flow and the tissue oxygen saturation. At the same time, the mean level of tissue oxygen saturation is supported on an approximately constant level in the whole range of tissue oxygen demand. A good accordance of the results of empiric and theoretical investigations is obtained.