

# Дыхание и тканевый метаболизм

# Диффузионные процессы в тканях.

- Исследование закономерностей распределения  $pO_2$  в тканях с помощью математических моделей были начаты еще в 1918 г. Эрлангом и Крогом. Модель тканевого цилиндра, предложенная Крогом в 1936 г., используется иногда и в настоящее время. В результате дальнейшего развития в этом направлении модели диффузионных процессов были существенно усложнены и приближены к реальным условиям газообмена и кровообращения различных тканей организма.

Математическую модель распределения кислорода и углекислоты в мозге разработал Ю. Я. Кисляков. При построении модели приняты следующие основные допущения: а) распределение кислорода рассматривается в пространстве ячейки, включающей капиллярную сеть, нервную клетку и окружающую ее ткань; б) в капилляре перенос кислорода в осевом направлении с током крови значительно превышает его диффузию; в) зависимость между степенью насыщения крови кислородом и уровнем его напряжения описывается кривой диссоциации оксигемоглобина; г) распределение кислорода в радиальном сечении капилляра равномерно; д) транспорт кислорода из капилляра в ткань осуществляется за счет диффузии по его концентрационному градиенту, пропорциональному градиенту напряжений. В модели учтено различие потребления кислорода нервными клетками и окружающей тканью.

Распределение напряжения ( $U$  кислорода в ткани мозга в стационарных условиях описывается уравнением диффузии)

$$\Delta U(x, y, z) = \frac{m(x, y, z)}{D_{O_2} \cdot \alpha_{O_2}},$$

где  $m$  — потребление кислорода;  $D_{O_2}$  — коэффициент диффузии;  $\alpha_{O_2}$  — растворимость кислорода в ткани мозга;  $x, y, z$  — пространственные координаты;  $\Delta$  — оператор Лапласа.

Распределение  $p_{O_2}$  в каждом капилляре  $p_k O_2$  ячейки, содержащей  $N$  капилляров с суммарным потреблением кислорода, равным  $M$ , описывается следующими уравнениями: (>>)

$$p_{\text{к}}\text{O}_2 = -\frac{10}{n^*} \ln \left[ 1 - \left( \frac{\text{HbO}_2}{100} \right)^{n^*} \right],$$

$$n^* = a_1 (\text{HbO}_2)^2 + a_2 (\text{HbO}_2) + a_3,$$

$$a_i = b_i p_{\text{к}}\text{CO}_2 + c_i, \quad i = 1, 2, 3,$$

$$\text{HbO}_2 = \frac{C}{KE} \cdot 100,$$

$$\frac{dC}{dl} = \frac{\Delta C [p_{\text{к}}\text{O}_2(l) U_s^*(l)]}{\tilde{U}},$$

$$\Delta C = \frac{M\tilde{U}r}{(v\pi r^2) \sum_{\lambda=1}^N \tilde{U}_{\lambda} r_{\lambda}}.$$

Здесь  $C$  — содержание кислорода в единице объема;  $\Delta C$  — артериально-венозная разница содержания кислорода;  $r$  — радиус капилляра;  $V$  — линейная скорость движения крови;  $KE$  — кислородная емкость крови;  $b_i, c_i$  — эмпирические коэффициенты аппроксимации кривых диссоциации оксигемоглобина;  $U$  — суммарный градиент  $p\text{O}_2$  между капилляром и окружающей тканью в плоскости, перпендикулярной оси капилляра



$$\bar{U} = \int_0^L (\rho_{\text{к}} \text{O}_2 (l) - U_s^* (l)) dl,$$

где  $L$  — длина капилляра;  $l$  — расстояние по оси капилляров от артериального конца;  $U_s^*$  — среднее значение  $\rho \text{O}_2$  в точках нервной ткани вблизи поверхности капилляра. Граничные условия налагаются в предположении равенства нулю градиентов  $\rho \text{O}_2$  на границах ячейки  $s$  по направлению к нормали  $n$ :

$$\left. \frac{\partial U}{\partial n} \right|_s = 0.$$

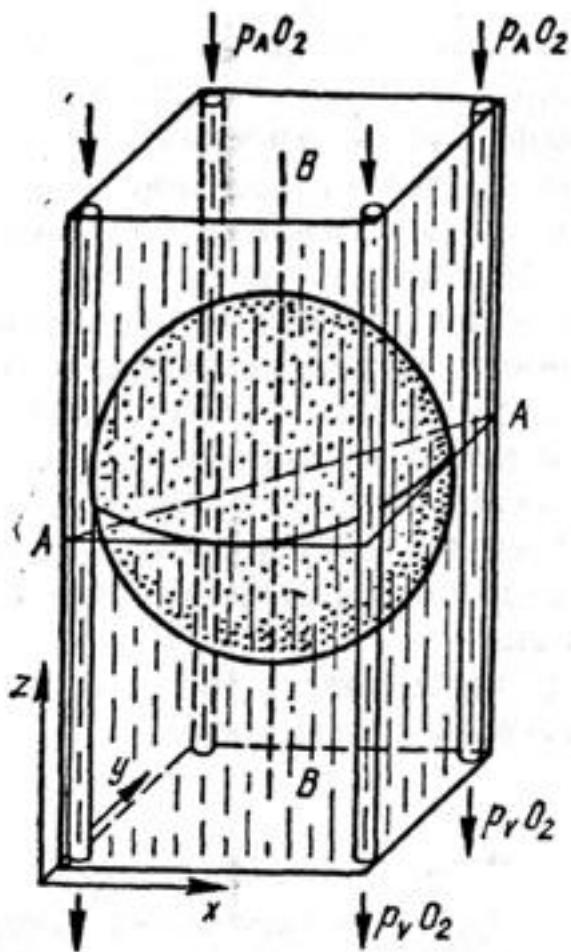


Рис. 38. МЦЕ модели кислородного снабжения скелетной мышцы [274]:  $A, B$  — артериальные и венозные концы капилляров.

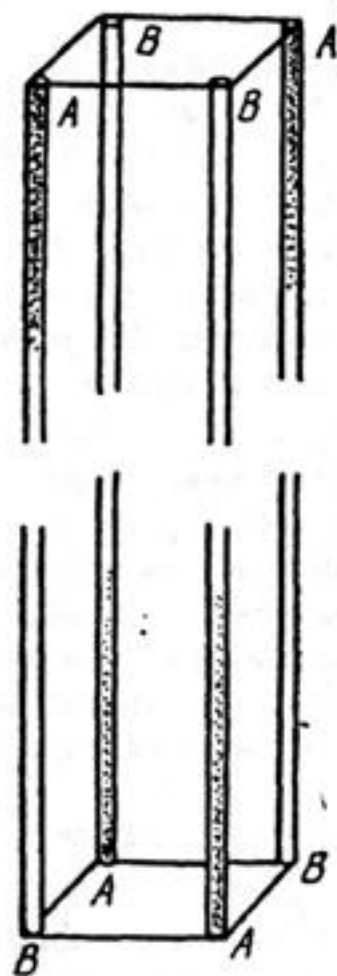


Рис. 37. Модель ячейки капиллярной сети с шаровидной нервной клеткой (трубками показаны капилляры, штрихами — окружающая ткань) [208]:  $P_{A O_2}$   $P_{V O_2}$  — напряжения кислорода в артериальной и венозной крови;  $A A, B B$  — вспомогательные линии;  $x, y, z$  — оси координат.

Расчет распределения  $pO_2$  проведен на ЦВМ для модели ячейки капиллярной сети (рис. 37). С помощью этой модели можно определить особенности, вносимые нервной клеткой в распределение  $pO_2$ ; исследовать влияние направления кровотока в капиллярах на распределение  $pO_2$  и условия функционирования клеток различной величины [193, 208]. При моделировании использованы экспериментальные данные о расположении капилляров и направлении кровотока, полученные с помощью методики прижизненного микроскопирования.

Исследования с помощью математической модели транспорта кислорода в ткани скелетной мышцы (рис. 38) выполнены Е. Г. Лябах. Описание транспорта кислорода

$$\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = \frac{\dot{V}O_2}{\alpha D} f(p),$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial z} = \frac{\frac{mAVD}{v_i r_i} \left( \frac{\partial p_i}{\partial x} + \frac{\partial p_i}{\partial y} \right)}{\sum_{i=1}^m \left( \frac{1}{v_i r_i} \int_0^L \left( \frac{\partial p_i}{\partial x} + \frac{\partial p_i}{\partial y} \right) dz \right)},$$

$$\frac{\partial p}{\partial n} = 0,$$

$$C_i(0) = C_a \text{ (или } C_i(L) = C_a),$$

$$AVD = \frac{\dot{V}O_2}{Q} \int_z \int_y \int_x f(p) dx dy dz, \quad (>>)$$



где  $Q$  — кровоток в МЦЕ;  $p$  —  $pO_2$ ;  $C^*$  — содержание кислорода;  $v_i, r_i$  - перечного сечения  $i$ -го капилляра из общего числа  $m$  капилляров;  $l$  — нормаль к поверхности МЦЕ;  $f(p)$  — фактор подавления потребления кислорода при гипоксии ( $0 < f(p) < 1$ )

Зависимость  $pO_2$  в крови от содержания  $O_2$  описывается выражением

$$p = (-\ln(1 - \frac{V(C + 0,01)/KE}{0,039}, C \geq 0,01.$$

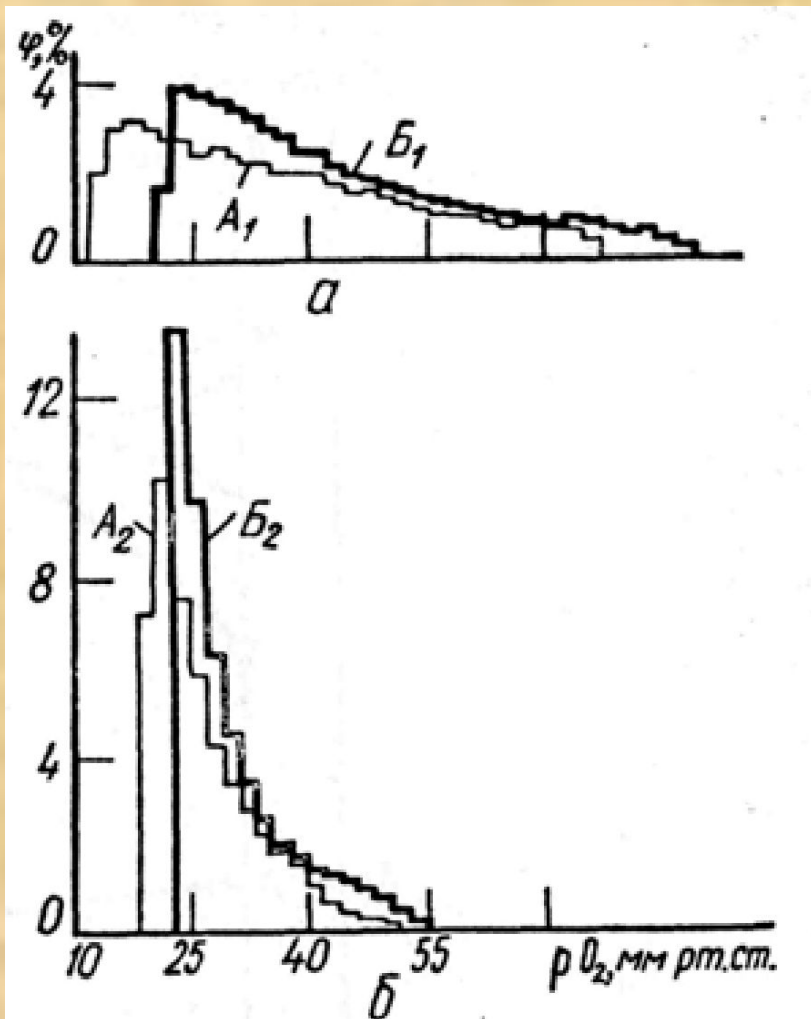


Рис. 39. Гистограммы  $pO_2$  в МЦЕ скелетной мышцы (расчеты на модели 1275]) при росте линейной скорости крови ( $A_1, A_2$ ) и росте плотности активных капилляров ( $B_1$ ) а — в условиях покоя, б — при работе скелетной мышцы.

Множество численных значений  $N$  решений системы уравнений на ЦВМ можно анализировать по кривым частотного распределения (гистограммам)  $pO_2 - \varphi_i(p)$ , которые рассчитываются по формуле

$$\varphi_j(p) = N_j(p_j, \Delta p) \cdot 100 / (N \Delta p),$$

где  $N$  — общее число расчетных точек;  $N_i$  — число точек, для которых

$$p_i \leq p \leq p_i + \Delta p \quad \begin{array}{l} \Delta p = 2 \text{ мм рт.} \\ \text{ст.,} \end{array} \quad 0 \leq i \leq 100$$

Примеры гистограмм, полученных на модели, приведены на рис. 39.

С помощью модели можно исследовать влияние межкапиллярного расстояния на транспорт кислорода. Установлено, что уменьшение межкапиллярного расстояния обеспечивает высокую насыщенность ткани кислородом в покое, способность к интенсивной экстракции кислорода из крови, защищенность от гипоксии при флуктуациях кровотока. Показана также высокая эффективность роста линейной скорости кровотока в регуляции снабжения ткани кислородом [19, 274, 275].

Системная регуляция внешнего и тканевого дыхания. Начиная с работы Грея разработано большое число математических моделей регуляции внешнего дыхания, массопереноса газов в легких и тканях, комплексных моделей, объединяющих внешнее дыхание и тканевой метаболизм и описывающих систему транспорта кислорода и кислородный режим организма [19, 224, 490, 505]. В последнее время наибольшую известность получили работы Дефара, Гродинза, А. З. Колчинской, Н. М. Амосова и



А. З. Колчинской, А. А. Миссюрой, Ю. Н. Онопчуком разработана модель массопереноса газов в организме [224], на базе которой Ю. Н. Онопчуком предложена модель регуляции дыхания и кровоснабжения (рис. 40), основанная на принципах оптимального управления доставкой кислорода [324, 325]. Модель описывает следующие основные явления: газообмен между легкими и внешней средой за счет вдоха и выдоха, газообмен между альвеолярным пространством и кровью легочных капилляров, транспорт газов кровью, газообмен между кровью и тканями через капиллярную мембрану. Управляемая система включает легочный резервуар, кровь легочных и тканевых капилляров, артериальную и смешанную венозную кровь, тканевые резервуары.

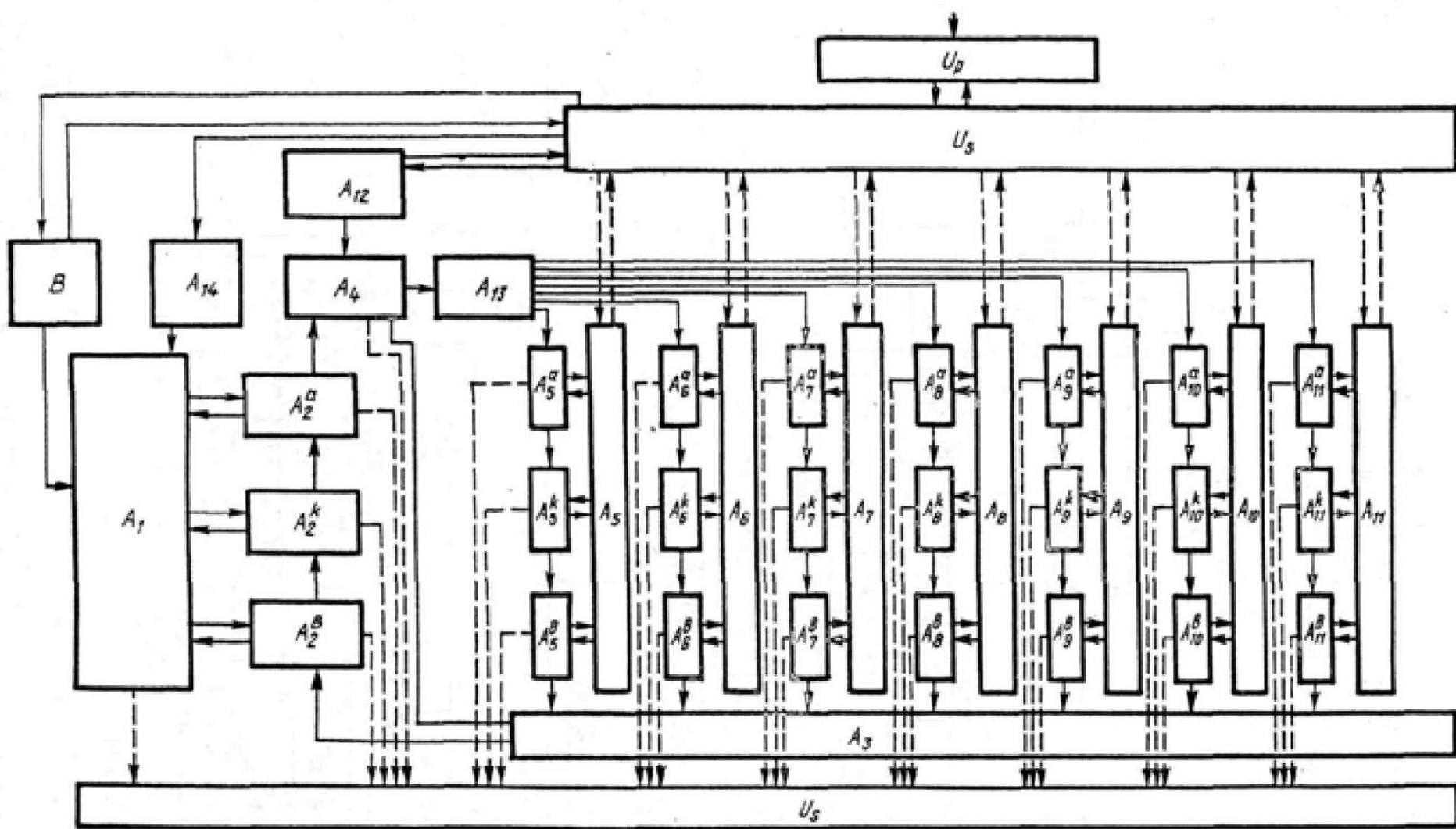


Рис. 40. Блок-схема математической модели дыхания и кровообращения (>>)

Блок-схема математической модели дыхания и кровообращения :

$A_1$  — легочный резервуар.  $A_3$  — вена,  $A_4$  — артерия,  $A_2^k$  — легочные капилляры,  $A_2^B$  и  $A_2^a$  — их венозный и артериальный концы,  $A_i$ ,  $i = 5, 11$  — тканевые капилляры семи групп тканей,  $A_i^k$ ,  $A_i^a$ ,  $A_i^B$ ,  $i = 5, 11$  — соответственно тканевые капилляры, их артериальные и венозные концы,  $B$  — агрегат, отображающий изменения внешней среды,  $A_{12}$ ,  $A_{13}$ ,  $A_{14}$  — агрегаты, осуществляющие регуляцию минутного объема крови, распределения кровотоков по тканевым капиллярам и регуляцию легочной  $U_B$  и  $U_P$  синтезирующее и программное устройство системы.

Выделено семь групп тканей: мозг, сердце, печень и желудочно-кишечный тракт, почки, скелетные мышцы, кожа, жировая и костная ткани. В капиллярной сети выделены собственно капилляры и их артериальные и венозные концы. Для описания схемы функционирования системы использован аппарат теории агрегативных систем. Функциональным назначением синтезирующего устройства является анализ состояний агрегатов, выбор режимов функционирования для них в зависимости от программы достижения заданной цели, определяемой программным устройством. Управляющие процессы в модели были организованы на принципе оптимального управления доставкой кислорода в соответствии с запросами организма. Модель реализована на ЦВМ БЭСМ-6. С помощью этой модели проводится анализ динамики кровообращения и кислородного режима организма при имитации физической нагрузки, изменений состава дыхательной смеси и др.



Приведенная ниже *модель регуляции внешнего дыхания и тканевого метаболизма* разработана как подсистема модели внутренней сферы организма человека 16, 7, 191. Описание регуляции внешнего дыхания здесь является развитием моделей. Модель состоит из следующих основных частей (рис. 41): описания альвеолярно-капиллярного обмена в легких, формирования показателей газового состава артериальной крови ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{SSO}_2$ ,  $\text{CH}$ ) и на их основе управляющего воздействия дыхательного центра — альвеолярной вентиляции  $\text{VA}$ , аэробного и анаэробного метаболизма в скелетных мышцах, формирования показателей газового состава капиллярной и венозной крови работающих мышц и смешанной венозной крови.

Внешними входами модели являются: интенсивность совершаемой мышцами работы  $A_1$ , атмосферное давление  $B$ , состав газов во вдыхаемом воздухе  $FI_{O_2}$  и  $FI_{CO_2}$ , коэффициент полезного действия мышц  $EQ$  и объем работающих мышц  $KV$ . Динамике альвеолярно-капиллярного обмена соответствуют участки схемы 12—33. Процесс формирования содержания и парциального давления кислорода в альвеолярном газе и крови представлен участками 18—21, а углекислого газа — участками 23—33. Блоки 18 и 33 соответственно представляют процедуры  $DISO_2$  и  $DISCO_2$ . Эти процедуры являются алгоритмами определения содержания кислорода и углекислого газа по известным их напряжениям и решения обратной задачи. Блок 26 соответствует процедуре  $HYD$  вычисления  $CH$  или  $pH$  в крови на основании решения уравнения Гендерсона — Гассельбаха.

Смешивание венозной крови, сбрасываемой через легочные шунты, с альвеолярной и формирование входов на регулятор дыхания представлены операторами участков 34—47. На регулятор 1—11 поступает информация о составе газов в артериальной крови. Инерционность действия и чувствительность влияния этих входов на уровень вентиляции представлены операторами 5—6, 7—9, 10. Уровень вентиляции окончательно формируется операторами 1, 3, 4. Формирование состава смешанной венозной крови представлено участками 48—61. Содержание кислорода в венозной крови формируется операторами 48—51, углекислого газа — операторами 52—56, водородных ионов — операторами 57—61. Формирование состава капиллярной и венозной крови работающих мышц показано на схеме участками 62—75, где операторами 62—66 отражено формирование содержания углекислого газа, 69 — водородных ионов, 70—71 — кислорода, определение содержания кислорода, углекислого газа, водородных ионов, а также парциального напряжения в капиллярной крови отражено на рис. 41 соответственно операторами 72—73, 67—68, 74 и 75.

Часть функциональной схемы, соответствующая уравнениям модели тканевого метаболизма, представлена операторами участков 76—118. Операторами 83—90 отражено формирование (или определение) запроса кислорода работающим мышцами, оператором 83 определены затраты кислорода на работу дыхания. 84—87 — на сокращение миокарда и 88—89 — на работу скелетных мышц; операторами 80—82 отражено содержание кислорода и его парциального напряжения в тканях, 90—92 — скорости потребления кислорода из тканей, 99—103 — объем гипоксических участков (блок *P*) и скорости анаэробного способа восполнения энергии, 94-98 — скорость восстановления использованных запасов энергии.



Как видно из рис. 41, большинство внешних входов рассматриваемой модели являются воздействиями на нее со стороны модели кровообращения (индекс С в кружке, см. рис. 33). В свою очередь, при фиксировании в модели кровообращения сопротивления сосудов работающих мышц учитываются выходы модели дыхания и тканевого метаболизма — содержание молочной кислоты и гипоксичность ткани. При определении общего потребления кислорода организмом учитывается входное воздействие со стороны системы терморегуляции. Модель реализована в виде программы на языке АЛГОЛ для ЦВМ БЭСМ-6.

*Дыхательный центр*

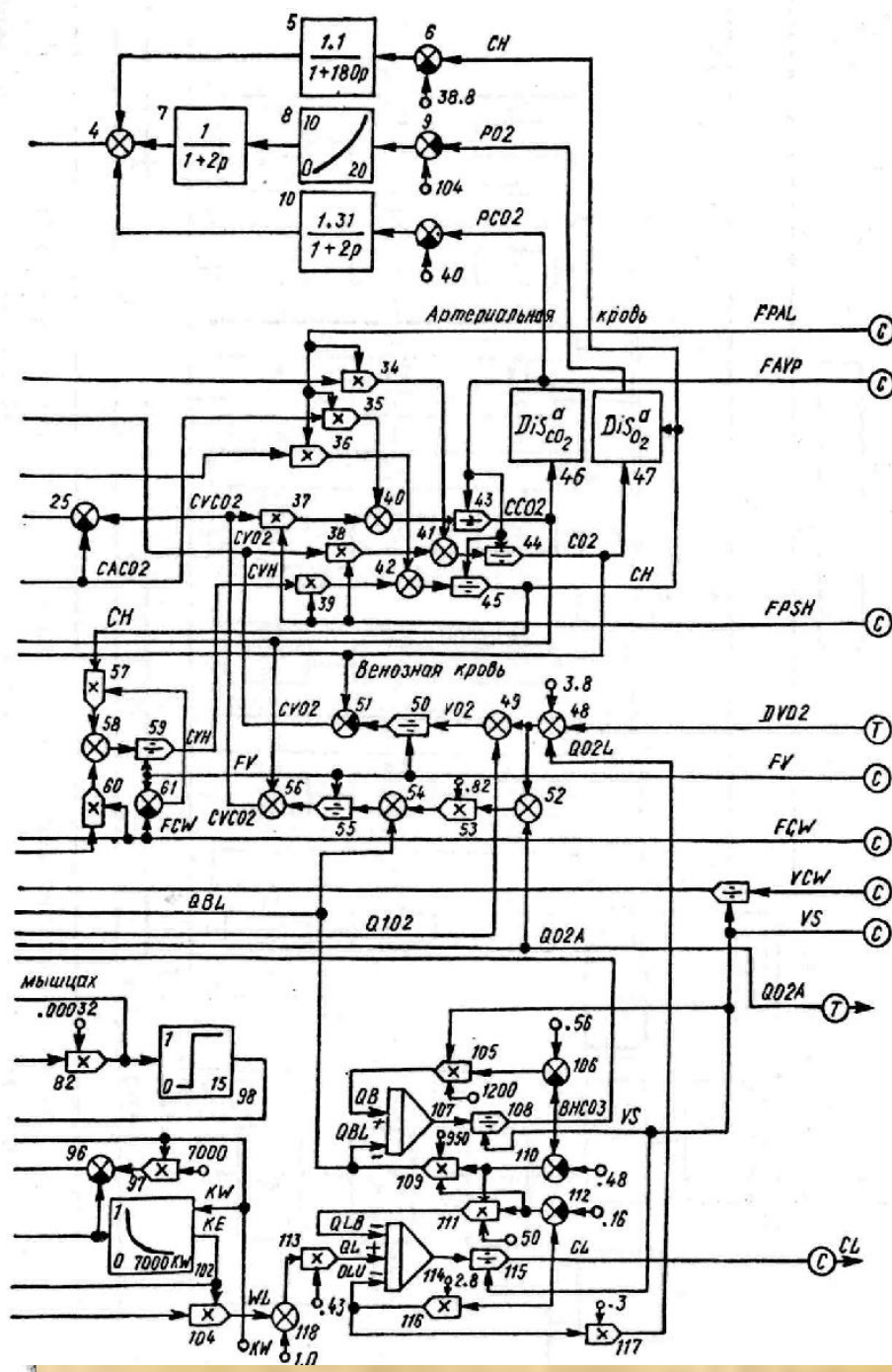
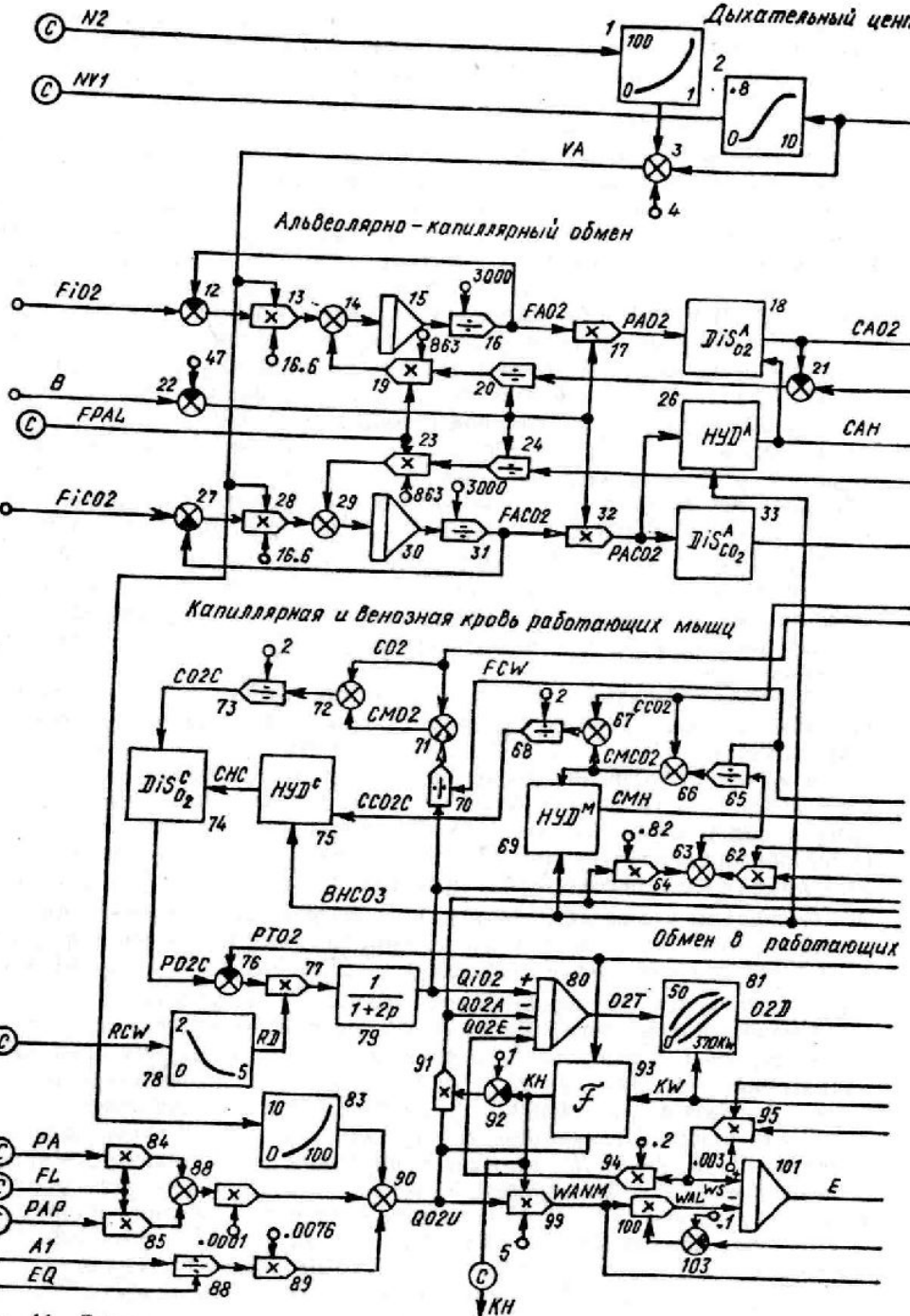


Рис. 41. Блок-схема модели внешнего дыхания и тканевого метаболизма (по данным Н. М. Амосова и др.):

*внешние входы:  $A_1$  — физическая нагрузка,  $B$  — атмосферное давление,  $F_{I\text{CO}_2}$  — фракция  $\text{CO}_2$  во вдыхаемом воздухе,  $F_{I\text{O}_2}$  — фракция  $\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе,  $EQ$  — коэффициент полезного действия мышц,  $KN_{\text{о}}$  — доля мышц, выполняющих нагрузку; внутренние переменные:  $V\text{HCO}_3$  — концентрация бикарбонатного буфера,  $S\text{ACO}_2$  —  $\text{CO}_2$  в альвеолярной крови,  $S\text{AO}_2$  —  $\text{O}_2$  в альвеолярной крови,  $S\text{H}^+$  —  $\text{H}^+$  в артериальной крови,  $S\text{H}^-$  —  $\text{H}^+$  в альвеолярной крови,  $S\text{H}^+$  —  $\text{H}^+$  в венозной крови,  $S\text{HBO}$  —  $\text{O}_2$  связанного оксигемоглобином,  $S\text{L}$  — молочной кислоты,  $S\text{CO}_2$  —  $\text{CO}_2$  в артериальной крови,  $S\text{MCO}_2$  —  $\text{CO}_2$  в венозной крови мышц,  $S\text{O}_2$  —  $\text{O}_2$  в артериальной крови,  $S\text{O}_2\text{C}$  —  $\text{O}_2$  в капиллярной крови,  $S\text{M}\text{O}_2$  —  $\text{O}_2$  в венозной крови мышц,*



$CV\text{O}_2$  —  $\text{O}_2$  в венозной крови,  $CV\text{CO}_2$  —  $\text{CO}_2$  в венозной крови;  $E$  — объем энергетического депо мышц,  $F\text{ACO}_2$  — фракция  $\text{CO}_2$  в альвеолярном газе,  $F\text{AO}_2$  — фракция  $\text{O}_2$  в альвеолярном газе,  $KE$  — коэффициент использования энергетического депо,  $KN$  — коэффициент гипоксичности тканей,  $NVI$  — автономность дыхательного центра,  $\text{O}_2D$  — количество диссоциированного кислорода в тканях работающих мышц  $\text{O}_2L$  - лактацидный кислородный долг,  $\text{O}_2T$  - алактацидный кислородный долг,  $\text{O}_2T$  - содержание кислорода в тканях мышц,  $P\text{ACO}_2$  - парциальное давление  $\text{CO}_2$  в альвеолярном газе,



$PAO_2$  — парциальное давление  $O_2$  в альвеолярном газе,  $PCO_2$  — парциальное напряжение  $CO_2$  в артериальной крови,  $PnA$  — показатель кислотности артериальной крови,  $PnA$  — показатель кислотности альвеолярной крови,  $PnV$  — показатель кислотности венозной крови,  $P0_2$  — парциальное напряжение  $O_2$  в артериальной крови,  $PK0_2$  - парциальное напряжение  $O_2$  в капиллярной крови,  $PT0_2$  - парциальное напряжение  $O_2$  в тканях мышц, выполняющих нагрузку,  $QV$  - скорость восстановления  $VHCO_3$  при нагрузке,  $QVL$  - скорость уменьшения концентрации  $VHCO_3$ ,  $QI0_2$  - скорость экстракции  $O_2$  из капилляров,  $QL$  — скорость образования молочной кислоты,  $QLB$  - скорость нейтрализации избытка молочной кислоты  $QLU$  - скорость выведения и утилизации молочной кислоты,

$QO2A$  — потребление  $O_2$  мышцами, выполняющими работу,  $QO2L$  — скорость потребления  $O_2$  для утилизации молочной кислоты,  $QO2U$  — кислородный запрос,  $QO2E$  — потребление  $O_2$  на восполнение энергетического депо,  $RQ$  - дыхательный коэффициент,  $RD$  - коэффициент обобщенной проводимости кислорода из капилляров в ткани,  $VA$  — альвеолярная вентиляция,  $V_{O2}$  — потребление  $O_2$ ,  $VT$  — масса мышц, выполняющих нагрузку,  $WA$  — аэробный метаболизм,  $WAL$  — анаэробный алактацидный метаболизм,  $WAN$  — анаэробный метаболизм,  $WANM$  — анаэробный метаболизм работающих мышц,  $WL$  - анаэробный лактацидный метаболизм работающих мышц.  $WC$  — скорость восполнения запасов энергетического депо;

входы от других подсистем организма:  $DV_{O_2}$  — затраты  $O_2$  на теплообмен,  $FV$  - приток крови в вены легких,  $FC$  — приток крови в капилляры работающих мышц,  $FL$  — кровоток из левого желудочка,  $FPA_L$  — поток крови, омывающий легочные альвеолы,  $FPSH$  — шунтовой кровоток в легких,  $N_2$  — активность ВВЦ,  $PA$  — давление в аорте,  $PAP$  - давление в легочной артерии,  $RCV$  - сопротивление току крови в капилляры мышц, выполняющих работу,  $VCV$  — объем крови в капиллярах работающих мышц,  $VS$  — общий объем крови,  $FV$  - суммарный венозный возврат;

функциональные преобразователи –  $DISO_2$  — определение парциального напряжения и концентрации кислорода в крови и газе,  $NDISCO_2$  — определение парциального напряжения и концентрации углекислого газа в крови и газе.  $HYD$  - определение  $pH$  и концентрации  $H^+$ ,  $F$  — определение объема гипоксических участков в тканях работающих мышц