

Математическая модель поведения лактата и кислорода в системе микроциркуляции

Кислухина Е.В.¹, Кислухин В.В.²

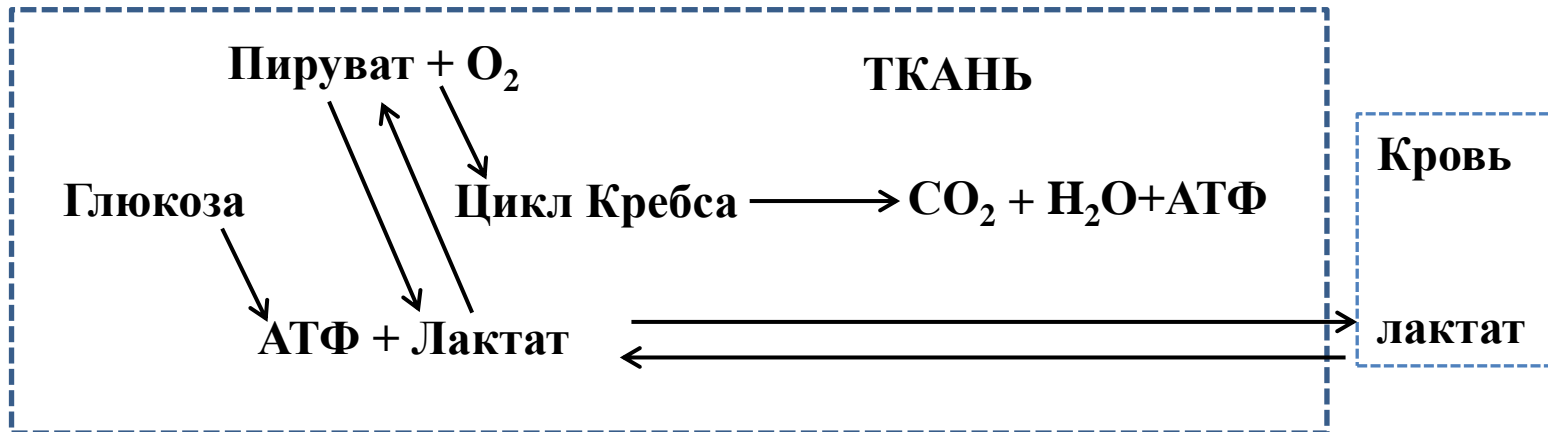
¹ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ, Москва,

²Медисоник, РОССИЯ

Элементы биохимии

Будем рассматривать следующую схему потребления O_2 .

Пусть для энергетических нужд сжигается глюкоза (игнорируем окисление жиров и/или белков, другими словами дыхательный коэффициент = 1). Примем, что глюкоза переводит АДФ в АТФ, сначала анаэробно, образуя лактат, который частично в цикле Кребса, уже аэробно с участием O_2 , перейдёт в CO_2 и воду, а также будет уходить в кровь.



Элементы биохимии

При нехватке O_2 (гипоксия) растет количество лактата в тканях и крови. В клинике гипоксия тканей возникает, обычно, при проблемах с дыханием (низкая оксигенация артериальной крови), при кровопотере (снижается сердечный выброс и низкий гематокрит), а также нарушениях микроциркуляции («шунтирование»). При этом разрешение гипоксии не ведет сразу к нормализации лактата крови

Цель сообщения.

Предложить математическую модель «сопряжения» O_2 и лактата для выявления факторов микроциркуляции определяющих соотношение между оксигенацией венозной крови и концентрацией лактата.

Кровоток и движение индикатора по микроциркуляции. Схема Круга-Цвейфаха

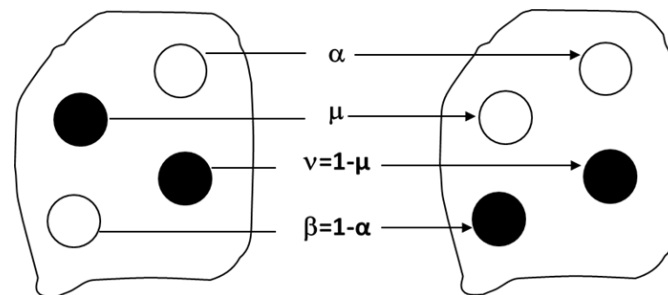
1. В покое перфузируется только часть микрососудов, мышцы – 3-5%, мозг – до 30%

2. Окраска микрососудов на срезе зависит от времени инфузии – чем дольше инфузия, тем больше микрососудов окрашено.

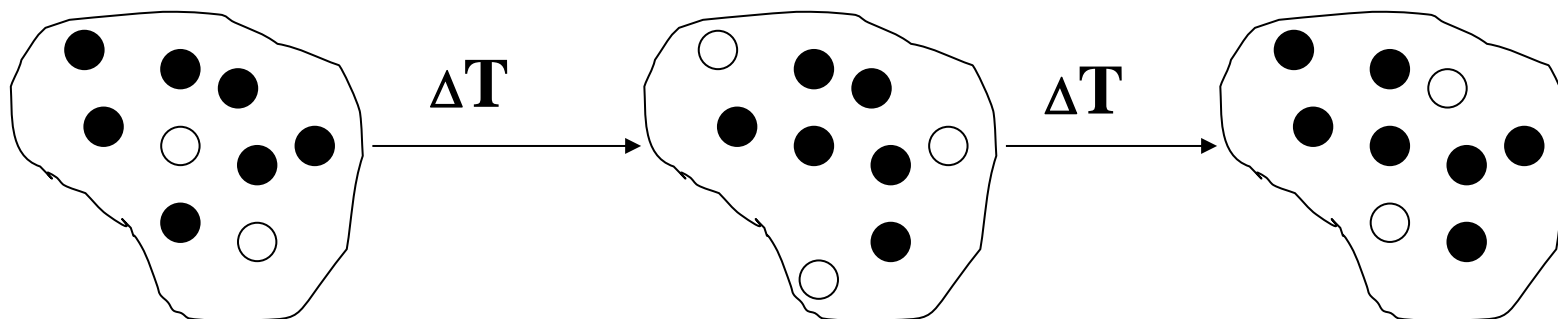
Krogh A.: *The anatomy and physiology of capillaries*. New York, 1959

Zweifach BW: *Functional Behavior of the Microcirculation*. Springfield, Illinois, 1961.

Приведенные 2 пункта означают, что происходит «перемещение» открытости микрососудов по ткани.



Две характеристики микроциркуляции



- - открытые микрососуды
- - закрытые микрососуды

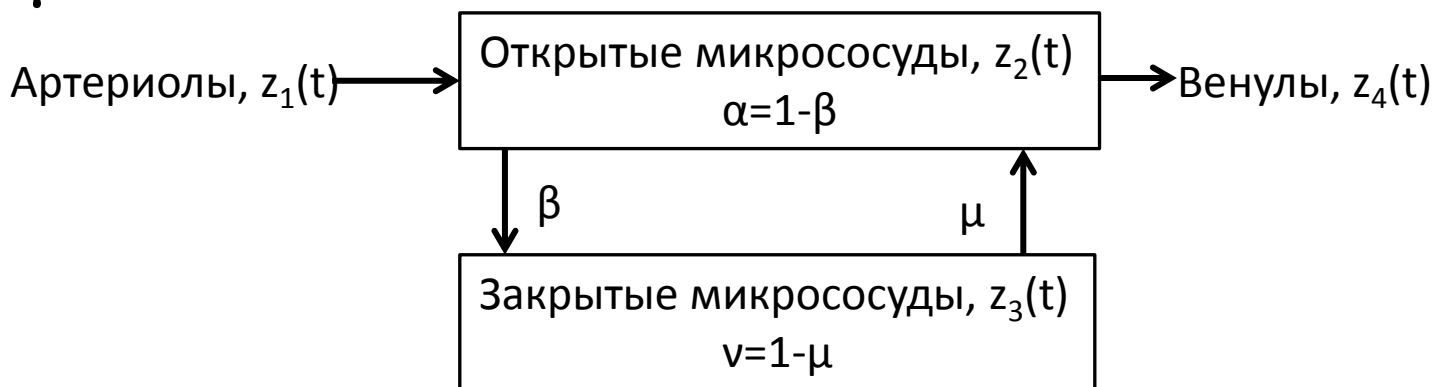
Время

(а) средняя доля открытых сосудов $n_0 = \mu / (\beta + \mu)$,

(б) скорость перехода микрососудов из одного состояния в другое, $R = \beta + \mu$.

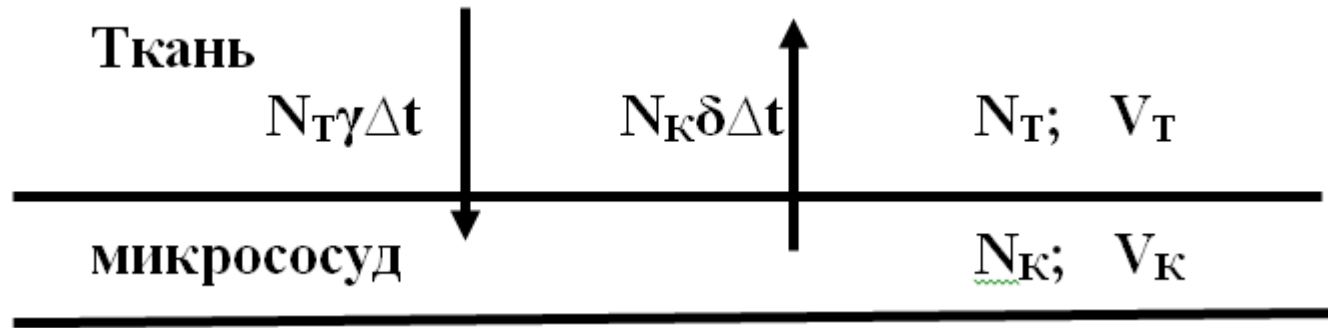
$$V_0 = \frac{\mu}{\mu + \beta}$$

$$V_3 = \frac{\beta}{\mu + \beta}$$



Диффузия

Каждый микрососуд доставляет и забирает O_2 и лактат. Схема обмена кровь-ткань приведена на рисунке. Обозначим N_K – количество диффундирующего субстрата в микрососудах, а N_T – количество частичек (могущих диффундировать) в ткани. Тогда поток частиц из сосуда, за время Δt , будет $N_K \delta \Delta t$, а поток из ткани $N_T \gamma \Delta t$



δ и γ – интенсивности перехода частичек из/в микрососуд

Условно приняв объем разведения для O_2 (это объем крови и ткани ($V_T + V_K$)) за 1, получим эти объемы как фракции:

$$V_K = \frac{\gamma}{\gamma + \delta}; \quad V_T = \frac{\delta}{\gamma + \delta}$$

Предположения

1) Фракции объемов открытых и закрытых микрососудов совпадают с фракциями объемов тканей, находящихся рядом с открытыми и закрытыми микрососудами;	$V_0 = \frac{\mu}{\mu + \beta}$	$V_3 = \frac{\beta}{\mu + \beta}$
2) Объемы разведения для лактата и O_2 совпадают, другими словами выражения для объемов V_k и V_t справедливы и для O_2 и лактата.	$V_k = \frac{\gamma}{\gamma + \delta}$	$V_t = \frac{\delta}{\gamma + \delta}$
2а) Это означает, что интенсивность перехода ткань-кровь для лактата и O_2 связаны некоторым параметром, обозначим его α		
3) Примем, что ткань однородна и интенсивность выработки лактата, k , величина постоянная;		
4) Поглощение O_2 зависит от количества лактата в ткани и количества O_2 в ткани (от их производства), интенсивность утилизации обозначим k_0		

δ и γ – характеристики потока кислорода через стенку сосуда	$\alpha\delta$ и $\alpha\gamma$ – характеристики потока лактата через стенку сосуда

*Примем, что поглощение кислорода пропорционально
произведению лактата и кислорода*

Количество лактата, L, и кислорода, O ₂ , в [mmol], их обозначения:		
Открытые микрососуды и ткани вокруг них	Закрытые микрососуды и ткани вокруг	Структуры
$L_{1к}, O_{1к}$	$L_{2к}, O_{2к}$	Микрососуды
$L_{1т}, O_{1т}$	$L_{2т}, O_{2т}$	Ткань вокруг микрососудов

Уравнения модели

Эволюция кислорода. 1 моль лактата «потребляет» 3 моля O_2

Изменение	Вазомоции	Диффузия	Источники
$O_{1K}(t + \Delta t) =$	$(\mu O_{2K}(t) - \beta O(t))\Delta t$	$[\gamma O_{1T}(t) - \delta O(t)]\Delta t$	$+O(t)$
$O_{1T}(t + \Delta t) - O_{1T}(t) =$	$(\mu O_{2T}(t) - \beta O_{1T}(t))\Delta t$	$[-\gamma O_{1T}(t) + \delta O(t)]\Delta t$	$-k_o L_{1T}(t) O_{1T}(t)\Delta t$
$O_{2K}(t + \Delta t) - O_{2K}(t) =$	$[-\mu O_{2K}(t) + \beta O(t)]\Delta t$	$[\gamma O_{2T}(t) - \delta O_{2K}(t)]\Delta t$	0
$O_{2T}(t + \Delta t) - O_{2T}(t) =$	$[-\mu O_{2T}(t) + \beta O_{1T}(t)]\Delta t$	$[-\gamma O_{2T}(t) + \delta O_{2K}(t)]\Delta t$	$-k_o O_{2T}(t) L_{2T}(t)\Delta t$

Эволюция лактата

Изменение	Вазомоции	Диффузия	«Источники»
$L_{1k}(t + \Delta t) =$	$[\mu L_{2k}(t) - \beta L_{ka}(t)]\Delta t$	$[\alpha \gamma L_{1T}(t) - \alpha \delta L_{ka}(t)]\Delta t$	$+L_{ka}(t)$
$L_{1T}(t + \Delta t) - L_{1T}(t) =$	$[\mu L_{2T}(t) - \beta L_{1T}(t)]\Delta t$	$-[\alpha \gamma L_{1T}(t) - \alpha \delta L_{ka}(t)]\Delta t$	$[kV_{OT} - k_L L_{1T}(t) O_{1T}(t)]\Delta t$
$L_{2k}(t + \Delta t) - L_{2k}(t) =$	$[-\mu L_{2k}(t) + \beta L_{ka}(t)]\Delta t$	$[\alpha \gamma L_{2T}(t) - \alpha \delta L_{2K}(t)]\Delta t$	0
$L_{2T}(t + \Delta t) - L_{2T}(t) =$	$[-\mu L_{2T}(t) + \beta L_{1T}(t)]\Delta t$	$[-\alpha \gamma L_{2T}(t) + \alpha \delta L_{2K}(t)]\Delta t$	$[kV_{3T} - k_L O_{2T}(t) L_{2T}(t)]\Delta t$

Коэффициенты модели

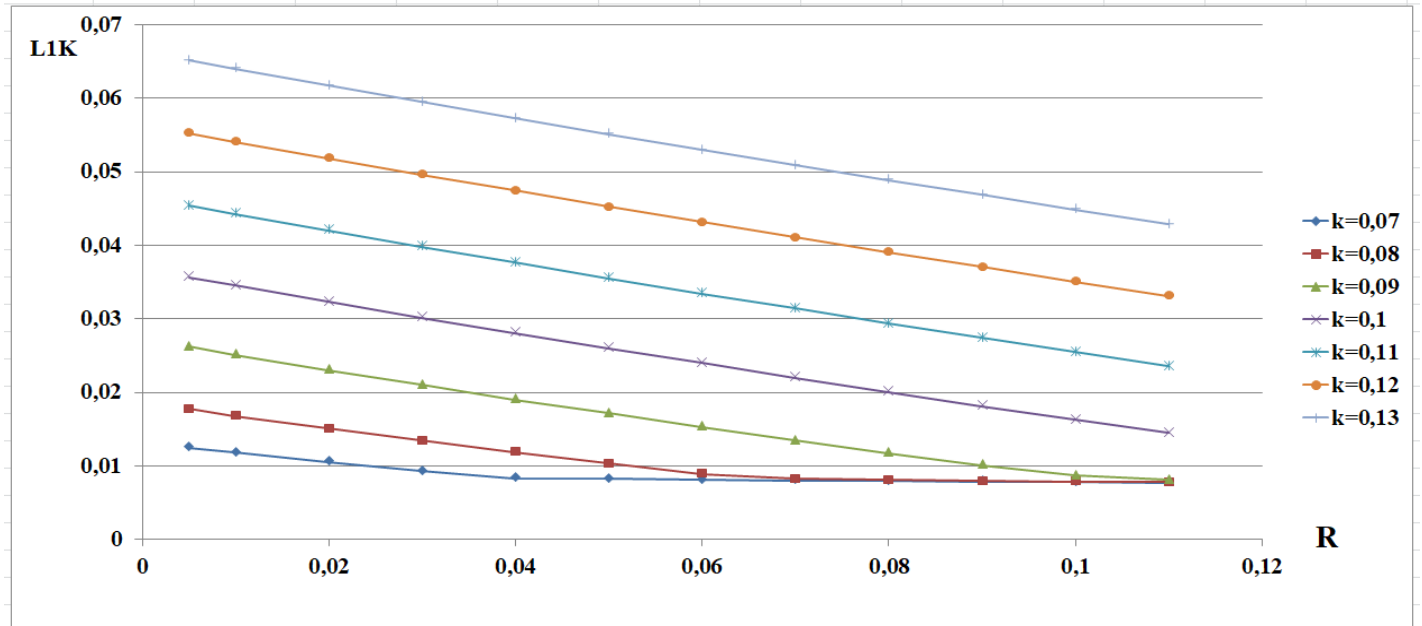
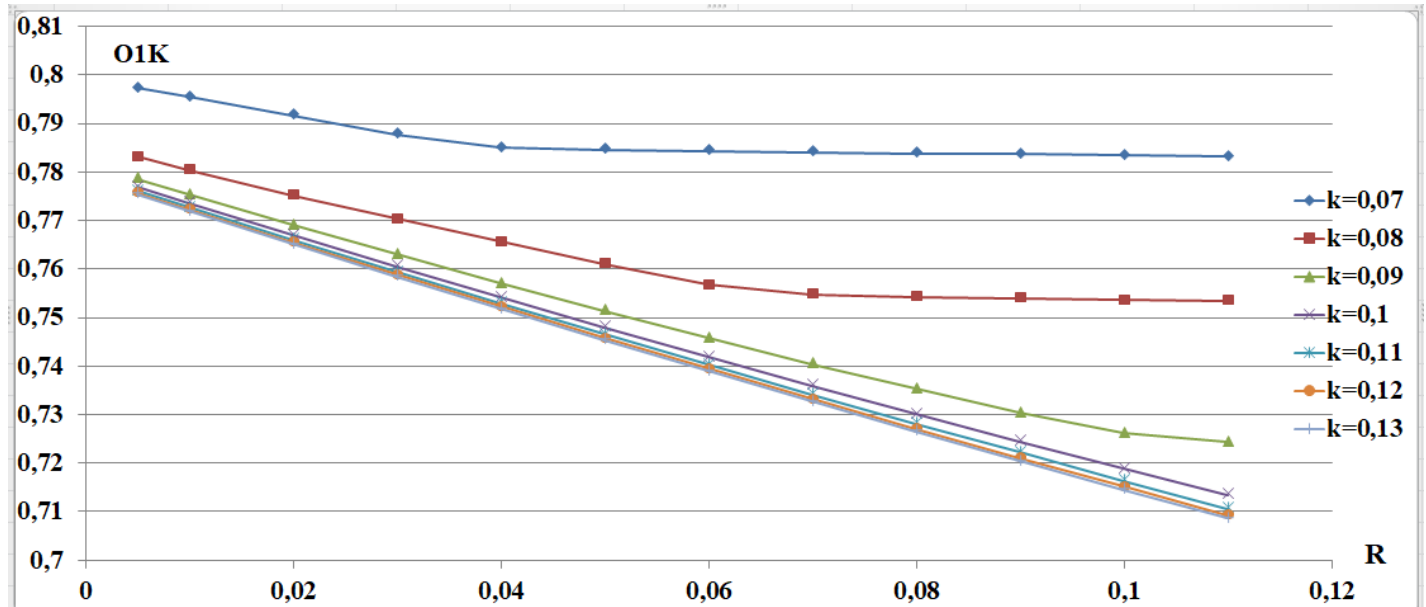
Изменение	Вазомоции	Диффузия	Источники
$O_{1K}(t + \Delta t)$	$(\mu O_{2K}(t) - \beta O(t))\Delta t$	$[\gamma O_{1T}(t) - \delta O(t)]\Delta t$	$+O(t)$
$O_{1T}(t + \Delta t) - O_{1T}(t)$	$(\mu O_{2T}(t) - \beta O_{1T}(t))\Delta t$	$[-\gamma O_{1T}(t) + \delta O(t)]\Delta t$	$-k_o L_{1T}(t) O_{1T}(t)\Delta t$
$O_{2K}(t + \Delta t) - O_{2K}(t)$	$[-\mu O_{2K}(t) + \beta O(t)]\Delta t$	$[\gamma O_{2T}(t) - \delta O_{2K}(t)]\Delta t$	0
$O_{2T}(t + \Delta t) - O_{2T}(t)$	$[-\mu O_{2T}(t) + \beta O_{1T}(t)]\Delta t$	$[-\gamma O_{2T}(t) + \delta O_{2K}(t)]\Delta t$	$-k_o O_{2T}(t) L_{2T}(t)\Delta t$

Изменение	Вазомоции	Диффузия	«Источники»
$L_{1k}(t + \Delta t)$	$[\mu L_{2k}(t) - \beta L_{ka}(t)]\Delta t$	$[\alpha \gamma L_{1T}(t) - \alpha \delta L_{ka}(t)]\Delta t$	$+L_{ka}(t)$
$L_{1T}(t + \Delta t) - L_{1T}(t)$	$[\mu L_{2T}(t) - \beta L_{1T}(t)]\Delta t$	$-[\alpha \gamma L_{1T}(t) - \alpha \delta L_{ka}(t)]\Delta t$	$[kV_{OT} - k_L L_{1T}(t) O_{1T}(t)]\Delta t$
$L_{2k}(t + \Delta t) - L_{2k}(t)$	$[-\mu L_{2k}(t) + \beta L_{ka}(t)]\Delta t$	$[\alpha \gamma L_{2T}(t) - \alpha \delta L_{2K}(t)]\Delta t$	0
$L_{2T}(t + \Delta t) - L_{2T}(t)$	$[-\mu L_{2T}(t) + \beta L_{1T}(t)]\Delta t$	$[-\alpha \gamma L_{2T}(t) + \alpha \delta L_{2K}(t)]\Delta t$	$[kV_{3T} - k_L O_{2T}(t) L_{2T}(t)]\Delta t$

Параметры модели	Значение
Скорость вазомоций, $R=\beta+\mu$	Исследование микроциркуляции с помощью ЛДФ
$\beta=0.018$	Интенсивность перехода открытый/закрытый, определяется кровотоком
$\delta = 0.2$	Интенсивность перехода кровь/ткань (литературные данные)
$V_K/V_{TK} = \gamma/\delta = 0.03$	Отношение объема крови в микрососудах к весу ткани
$k_O = 0.1$	Интенсивность поглощения кислорода
$O(t)=1$	поступление кислорода с кровью
$\alpha=0.5$	отношение диффузий лактат/кислород
$k = 0.1$	генерация лактата
$k_L = (\text{моль лак})/(\text{моль } O_2)$	Моль лактата сжигается тремя молями кислорода
$L_{ka}(t)=0.3$	поступление лактата с кровью

Влияние скорости вазомоций, R , на количество O_2 и лактата в оттекающей крови в зависимости от выработки лактата

Параметры	Значения
R	0,005
β	0,005
δ	0,250
$B/T=\gamma/\delta$	0,029
k_0	0,100
Артер O_2 , O	1,000
alfa	0,700
k	0,100
kL	0,033
Лактат, $L_{ка}$	0,010
μ	0,0005
ν	0,00725
Кровоток	0,1
Ткань/кровь	35



Выводы

- **Предложена математическая модель взаимодействия лактата и кислорода при их прохождении по ткани**
- **Проанализированы соотношения между оксигенацией венозной крови и концентрацией в ней лактата.**