

Моделирование процесса доставки кислорода к тканям при острой гемической гипоксии

В. О. Волощенко

В настоящее время возросла вероятность проникновения в организм человека химических веществ, содержащих повышенное количество нитратов и нитритов. Попадая в кровь, эти вещества переводят часть гемоглобина (Hb) в метгемоглобин (MtHb) — неактивную в отношении транспорта кислорода форму гемоглобина. Острая и хроническая метгемоглобинемия приводит к нарушению кислородотранспортной функции крови и сопровождается изменениями внешнего дыхания, кровообращения, газообмена, кислотно-основного состояния [2, 3], развитию в организме гипоксического состояния гемического типа. Не решен вопрос оценки количественного вклада основных кислородтранспортных систем в компенсацию данного гипоксического состояния. Мы предприняли попытку получить такую оценку. Решение этого вопроса экспериментальными методами требует проведения большого количества технически сложных опытов. Поэтому мы предпочли метод математического моделирования, позволяющий на основе анализа имеющихся экспериментальных данных получить оценку количественного вклада основных кислородтранспортных систем в компенсацию острой гемической гипоксии при метгемоглобинемии.

Методика

Исследования выполнены на математической модели острой гемической гипоксии, которая описана ниже. Модель построена на основании 1) концепции о существовании в организме единой системы регулирования кислородного режима [1], включающей системы внешнего дыхания, кровообращения, крови, а также ткани, функционирующие взаимосвязанно с конкретной целью — обеспечить соответствие доставки O_2 кислородному запросу организма, 2) использования частных моделей [4—7], 3) анализа экспериментальных исследований функционирования систем организма, обеспечивающих транспорт и утилизацию респираторных газов [2, 3].

Опыты были проведены на белых лабораторных крысах. Острая метгемоглобинемия слабой, средней и сильной степеней тяжести вызывалась подкожным введением 2 %-ного водного раствора нитрита натрия ($NaNO_2$) в дозах 3 мг, 5 мг, 7,5 мг сухого вещества на 100 г массы тела. Животные находились под хлоралозо-уретановым наркозом. Методики экспериментов, показатели функционального состояния систем организма, ответственных за транспорт и утилизацию респираторных газов, результаты экспериментальных исследований острой метгемоглобинемии слабой и средней степеней тяжести подробно описаны в ранее опубликованных работах [2, 3]. Экспериментальное изучение острой метгемоглобинемии сильной степени тяжести проведено совместно с М. М. Середенко и Н. Г. Сидорьяк.

Введение нитрита натрия приводит к значительному (на 30—40 % и более) снижению кислородной емкости крови, что вызывает компенсаторные сдвиги в масштабах всего организма. Кроме того, $NaNO_2$ оказывает общетоксическое действие — подавляет аэробный и анаэробный гликолиз, приводит к нарушениям регуляции внешнего дыхания и кровообращения [2]. Эти процессы мы описывали дифференциальными уравнениями первого порядка. Влияние нитрита натрия учитывали введением в правую часть дифференциального уравнения эквивалентной величины воздействия, зависящей от дозы $NaNO_2$. Методика оценки количественного вклада отдельных кислородтранспортных систем в компенсацию данного гипоксического состояния следующая.

Основными показателями, характеризующими кислородтранспортную функцию систем внешнего дыхания и кровообращения, являются альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) и минутный объем кровообращения ($\dot{Q}$). Развитие острой гемической гипоксии прогнозировали, подавая на вход модели различные сочетания значений $\dot{V}_A$, $\dot{Q}$, содержания O_2 во вдыхаемом воздухе, а также общего легочного шунта, отражающего эффективность

оксигенации крови в легких, что имитировало различные режимы функционирования систем внешнего дыхания, кровообращения, изменение условий оксигенации. При этом, как правило, в каждом случае все перечисленные показатели, кроме какого-то одного, задавались на уровне нормы, один из них отличался от нормы на значение, обусловленное реальными физиологическими возможностями его изменения. Так, содержание O_2 во вдыхаемом воздухе изменяли в пределах 40—70 %, исходя из рекомендуемого состава гипероксических смесей, используемых при коррекции гипоксии. Физиологически $\dot{Q}$ чаще всего увеличивается в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормой [4]. В таких же пределах для сопоставимости результатов изменяли и $\dot{V}_A$. Значение общего легочного шунта либо не изменяли, оставляя его на уровне экспериментальных значений, либо поддерживали на уровне нормы. Такой подход позволил выявить влияние режима функционирования каждой из основных кислородтранспортных систем в отдельности на развитие и компенсацию острой гемической гипоксии. Эффективность компенсации определяли по отклонению потребления O_2 ($\dot{V}O_2$) от кислородного запроса, который, как полагали, равен исходному значению $\dot{V}O_{20}$. Эффективность компенсации в каждом случае являлась критерием оценки количественного вклада соответствующей кислородтранспортной системы в компенсацию данного гипоксического состояния.

Описание модели. Модель состоит из 11 дифференциальных уравнений первого порядка и 10 алгебраических, описывающих функционирование основных кислородтранспортных систем организма в условиях развития острой гемической гипоксии при метгемоглобинемии.

Действуя на кровь, нитрит натрия, помимо окисления Hb до MtHb, частично денатурирует и гемолизует эритроциты [2]. Эти процессы моделировали уравнениями:

$$\frac{dC_{Hb}}{dt} = -a_1 \cdot (C_{Hb} - C_{Hb_0}) - P_1(D) \cdot e^{-b_1 \cdot t} \quad (1)$$

$$\frac{dC_{MtHb}}{dt} = -a_2 \cdot (C_{MtHb} - C_{MtHb_0}) + P_2(D) \cdot e^{-b_2 \cdot t}, \quad (2)$$

где C_{Hb} , C_{MtHb} — концентрации в крови общего Hb и MtHb (массовая доля, %), C_{Hb_0} , C_{MtHb_0} — их исходные значения, a_1 , a_2 , b_1 , b_2 — параметры модели, $P_{1,2}(D)$ — зависящая от дозы величина эквивалентного воздействия нитрита натрия.

Кислородная емкость крови вычисляется по известной формуле

$$КЕК = 1,34 \cdot (C_{Hb} - C_{MtHb}).$$

Для моделирования внешнего дыхания использовали ранее описанную модель [5], альвеолярную вентиляцию и минутный объем кровообращения вычисляли по формулам, предложенным Ikeda [6], модифицированным для динамического режима. Концентрацию кислорода в артериальной крови и альвеолярно-артериальный градиент по O_2 рассчитывали методом эквивалентных шунтов [7].

Потребление кислорода ($\dot{V}O_2$) зависит, с одной стороны, от скорости доставки его к тканям, которая определяется скоростью транспорта O_2 артериальной кровью ($q_a O_2$), и от способности самих тканей утилизировать кислород, что связано с отравлением нитритом натрия ферментов аэробного окислительного цикла. Исходя из этих соображений, динамику $\dot{V}O_2$ моделировали следующим уравнением:

$$\frac{d\dot{V}O_2}{dt} = -a_3 \cdot (\dot{V}O_2 - a_4 \cdot q_a^{0,4} O_2) - P_3(D) \cdot e^{-b_3 \cdot t}, \quad (3)$$

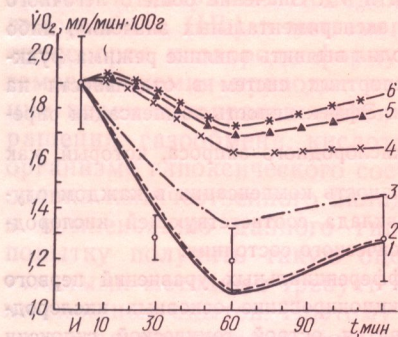
где $\dot{V}O_2$, $q_a O_2$ измеряются в мл/мин · 100 г, $a_{3,4}$, b_3 и $P_3(D)$ — параметры модели, аналогичные параметрам в уравнениях (1) и (2).

Активизация анаэробного гликолиза, вызванная недостатком O_2 , приводит к повышенному выделению молочной кислоты. Накопление в крови лактата и других недоокисленных продуктов обмена приводит к сдвигу кислотно-основного состояния (КОС) организма. Параметры КОС рассчитывали по известному уравнению Гендерсона—Гассельбальха и соотношениям, которые модифицированы для случая метгемоглобинемии, исходя из изложенных выше соображений [2, 4].

Модель реализована на ЭВМ СМ-1. При апробации модели получено хорошее совпадение с экспериментальными данными.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты иллюстрируются на примере острой метгемоглобинемии средней тяжести (рисунок). Увеличение содержания O_2 во вдыхаемом воздухе (до 50 %), а также увеличение $\dot{V}_A$ (на 75 %) при нормальных системном кровотоке и содержании O_2 во вдыхаемом воздухе не приводит к значительному возрастанию $\dot{V}O_2$, которое остается в пределах среднеквадратичного отклонения от экспериментальных



Динамика потребления O_2 при введении нитрита натрия в дозе 5 мг/100 г массы тела для различных условий (И — исходное состояние):

1 — условия эксперимента; 2 — 50 % O_2 во вдыхаемом воздухе; 3 — альвеолярная вентиляция увеличена на 75 % по сравнению с нормой, МОК — норма, содержание O_2 во вдыхаемом воздухе — норма; 4 — МОК увеличен на 75 % по сравнению с нормой, альвеолярная вентиляция — норма, содержание O_2 во вдыхаемом воздухе — норма; 5 — МОК увеличен на 75 % по сравнению с нормой, альвеолярная вентиляция — норма, общий легочный шунт — норма, содержание O_2 во вдыхаемом воздухе — норма; 6 — альвеолярная вентиляция и минутный объем кровообращения (МОК) увеличены на 75 % по сравнению с нормой, общий легочный шунт — норма, содержание O_2 во вдыхаемом воздухе — норма.

значений. Увеличение $\dot{Q}$ на 75 % нормы при нормальных значениях $\dot{V}_A$ и содержания O_2 во вдыхаемом воздухе ведет к заметному возрастанию $\dot{V}O_2$, которое теперь находится в пределах среднеквадратичного отклонения от своего исходного значения, незначительно уменьшаясь примерно через 50 мин после введения $NaNO_2$. Этот результат подтверждает предположение о ведущей роли кровообращения в компенсации гемической гипоксии [2]. Условия оксигенации при острой гемической гипоксии ухудшаются [2], о чем свидетельствует увеличение общего легочного шунта. При фиксированном значении последнего на нормальном уровне, увеличенном на 75 % $\dot{Q}$ и нормальных $\dot{V}_A$ и содержании O_2 во вдыхаемом воздухе, $\dot{V}O_2$ вообще не выходит за пределы среднеквадратичного отклонения от исходного значения, что говорит о достаточной компенсации гипоксического состояния.

Высказывается предположение [2], что введение $NaNO_2$ может приводить к расстройству внешнего дыхания и кровообращения. Результаты настоящего исследования показывают, что снижение в эксперименте уровня альвеолярной вентиляции при дозе нитрита натрия 5 мг/100 г и практическое постоянство ее при дозе 3 мг/100 г массы тела можно трактовать как нормальную регуляторную реакцию, снижение же минутного объема кровообращения, приводящее к усугублению гипоксии, действительно можно связать с нарушением кровообращения, которое примерно через 60 мин после введения начинает восстанавливаться, а к 120-й минуте достигает значения, превышающего норму.

Острая метгемоглобинемия сильной степени тяжести, соответствующая дозам $NaNO_2$, превышающим 7,5 мг/100 г массы тела, приводит к глубокому некомпенсированному метаболическому ацидозу, сопровождающемуся угнетением дыхания и кровообращения. Примерно через 45 мин после введения $NaNO_2$ в зависимости от дозы потребление O_2 падает ниже 0,9 мл/мин·100 г, а pH артериальной крови снижается до 7,1, что несовместимо с жизнью. Это иногда приводит к быстрой (в течение 40—60 мин) гибели животных. Поддержание кровотока на уровне, превышающем в 1,5—2 раза норму, позволяет в достаточной для сохранения жизни степени компенсировать гипоксическое состояние. Усиление дыхания к подобному эффекту не приводит.

Таким образом, на основании приведенных результатов, можно по-

лагать, что ведущая роль в компенсации гемической гипоксии при метгемоглобинемии принадлежит усилению кровообращения в сочетании с уменьшением общего шунтирования легких, вклад внешнего дыхания не столь значителен.

MODELING OF THE PROCESS OF OXYGEN TRANSPORT TO TISSUE UNDER ACUTE HEMIC HYPOXIA

V. O. Voloshchenko

A mathematical model of acute methemoglobinemia is developed which permits predicting the development of hypoxic state under different conditions. Contribution of the basic oxygen-transport systems of the organism into the hypoxic state compensation is under study. Proceeding from the results of modeling and experimental data it can be supposed that intensification of blood circulation followed by a decrease in the total pulmonary shunting contributes most of all to compensate acute methemoglobinemia.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Лауэр Н. В., Колчинская А. З. О кислородном режиме организма // Кислородный режим организма и его регулирование.— Киев: Наук. думка, 1966.— С. 3—15.
2. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М. М. Середенко.— Киев: Наук. думка, 1987.— 200 с.
3. Середенко М. М., Пожаров В. П., Сидорак Н. Г. Внешнее дыхание, газообмен и кислородные параметры крови при острой метгемоглобинемии // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 3.— С. 262—266.
4. Теоретические исследования физиологических систем. Математическое моделирование / Под ред. Н. М. Амосова.— Киев: Наук. думка, 1977.— 246 с.
5. Grodins F., Buell J., Bart A. Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system // J. Appl. Physiol.— 1967.— 22, N 2.— P. 260—276.
6. Ikeda N. A model of overall regulation of body fluids // Ann. Biomed. Eng.— 1979.— 7.— P. 135—166.
7. Piiper J. Blood equilibration in lungs: new experimental evidence on some disputed concepts // Boll. Soc. Ital. Sper.— 1979.— 55, N 18 bis.— P. 1—8.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 29.01.88