

С. А. Иларионова, Н. Ю. Савельева

## ОБЗОР МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧКЕ ЧЕЛОВЕКА

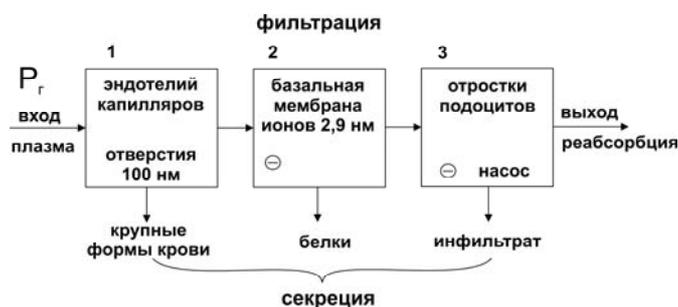
Приведены примеры математических моделей различных процессов, происходящих в почке, и предложены структурные модели клубочковой фильтрации и управления этими процессами, включая регулирование по выходу.

**Модель, обзор, физиология, почки, человек.**

Сегодня во всем мире отмечается быстрый рост числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (диализе или трансплантации почки). В связи с этим центральное место в современной нефрологии занимает проблема торможения прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) путем оптимизации нефропротективной терапии больных с хроническими заболеваниями почек [9].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении механизмов прогрессирования нефросклероза, установлены факторы риска быстрого снижения функции почек (артериальная гипертония, протеинурия, курение и др.). Однако до сих пор неясно, почему при одинаковой выраженности факторов риска у одних наблюдается быстрое прогрессирование ХПН, а у других функция почек длительное время остается сохранной. Среди возможных причин этого называется генетически детерминированное количество нефронов, или олигонефрония. Вместе с тем доступных методов, позволяющих при жизни определить их количество, не существует. Не совсем ясно также, почему методы диагностики функциональной способности почек не позволяют выявить ее снижение в то время, когда наступление ХПН еще можно предотвратить. В связи с этим большой интерес представляет разработка кибернетических моделей функционирования почек.

Необходимым условием работы клеток организма человека является постоянство объема и состава межклеточной жидкости, которое поддерживает нормальная работа почек. Почки выводят из организма избыток воды и растворенных в ней веществ (рис. 1).



**Рис. 1.** Блок-схема процессов клубочковой фильтрации в почках:

Р<sub>г</sub> — гидростатическое давление плазмы (обычно 70 мм рт. ст.; плазма включает кровь, воду и низкомолекулярные компоненты);

1–3 — слои фильтрации; ⊖ — отрицательный заряд на 2- и 3-м слоях

Основные характеристики этой функции почек — фильтрационное давление (ФД), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (у здорового человека ~ 20 мм рт. ст. и 600 мл/мин соответственно). Эти характеристики поддерживаются постоянными за счет обратной связи, т. е. авторегуляцией тонуса подводящих и отводящих артериол и других внутривисочечных механизмов, несмотря на колебания артериального давления [8].

Однако любая система авторегуляции имеет свой динамический диапазон. Для определения диапазона артериального давления, при котором прекращается поддержание СКФ и ФД на уровне, обеспечивающем нормальное функционирование, и для решения отмеченных выше задач необходима разработка более детальных моделей фильтрации и взаимодействия почек со всей функциональной системой человека.

Способность почки выделять воду и вещества «независимо» друг от друга позволяет контролировать давление и состав крови. Структурно-функциональная единица почки — нефрон обеспечивает основные процессы: фильтрацию, реабсорбцию и канальцевую секрецию. Внеклеточная жидкость отфильтровывается в клубочках и поступает в канальцы, где происходит реабсорбция нужных веществ. Излишки некоторых веществ (ионы калия) извлекаются путем секреции и удаляются с мочой. В каждой почке содержится около миллиона нефронов [1].

Существуют различные модели почки, например компартментная, в которой внутривисочечные процессы и взаимодействие нефронов не рассматриваются. Почечное выделение в ней является функцией глобальных переменных, таких как кровяное давление и состав крови.

В работах С. С. Gyenge, В. D. Bowen и др. [4, 5] показан почечный модуль, входящий в более крупную математическую модель транспорта жидкостей и растворов в теле человека. Модель транспорта жидкостей и растворов состоит из четырех компартментов: плазма, межклеточная жидкость, красные кровяные клетки и ячейки ткани. Все компартменты считаются однородными с хорошим перемешиванием. Поступающие жидкость и вещества мгновенно распределяются по всему объему. Модель основана на уравнениях массового баланса для жидкости и каждого из растворов (белки и ионы), объединенных со вспомогательными уравнениями транспорта, описывающими массообмен или свойства каждого компартмента человека. Параметры, описывающие поведение каждого отдельного компартмента, получены как среднее от составляющих.

Предположение о перемешивании и однородности позволяет представить транспорт жидкости в виде системы обычных дифференциальных уравнений. Если все транспортные и компартментные свойства известны, модель может предсказывать динамические изменения содержания жидкости, ионов, белка в плазме, межклеточной жидкости и клетках после возмущения в системе.

Почечный модуль связан с плазменным компартментом модели, описывается уравнениями первого порядка. Имеется отрицательная обратная связь почки по отношению к изменениям в объеме плазмы (жидкости) и/или содержания в плазме натрия и других ионов в отличие от нормальных значений.

Принято, что скорость выделения жидкости линейно зависит от отклонения объема плазмы от нормального значения:

$$J_U = k_U \frac{V_{PL} - V_{PL,NL}}{V_{PL,NL}} + J_{U,NL},$$

где  $J_U$  — скорость выделения мочи,  $V_{PL}$  — объем плазмы,  $V_{PL,NL} = 3200$  мл (для нормального человека весом 70 кг),  $J_{U,NL}$  — нормальная скорость выделения мочи. Коэффициент пропорциональности может быть получен из экспериментальных данных.

Уравнение, описывающее скорость выделения натрия, базируется на понятии почечного клиренса.

Клиренс натрия

$$C_{R,Na} = [Na]_U \cdot J_U / [Na]_{PL},$$

где  $[Na]_{PL}$  — концентрация Na в плазме.

Скорость выделения натрия

$$M_{Na,U} = [Na]_U \cdot J_U = \left( k_{Na} \frac{[Na]_{PL}}{[Na]_{PL,NL}} ([Na]_{PL} - [Na]_{PL,NL}) + C_{R,Na,NL} \cdot [Na]_{PL} \right) \cdot F(U).$$

$F(U)$  — зависимость между скоростью выделения натрия и потоком мочи.

$F(U) = \frac{J_U}{J_{U,NL}}$ , если концентрация натрия в плазме меньше физиологического

предела концентрации, в противном случае  $F(U) = 1$ .

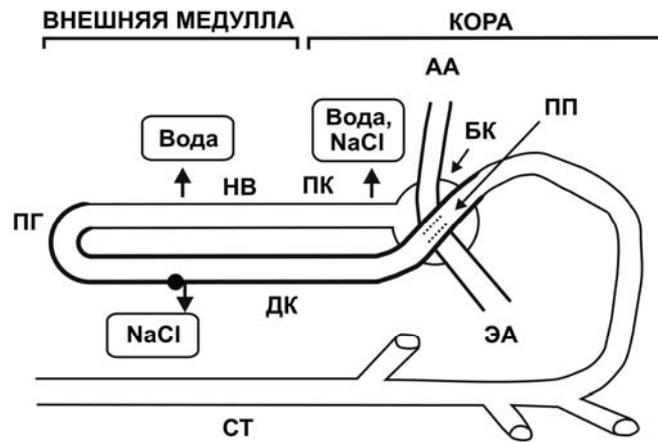
Скорость выделения других веществ пропорциональна скорости выделения натрия.

В этой эмпирической модели гормональные влияния не сформулированы. Считается, что нормы выделения других ионов (кроме натрия) пропорциональны выделению натрия. Модель может использоваться для прогнозирования нормы выделения жидкости и ионов почкой в различных условиях (избыток, недостаток жидкости в организме) и обеспечивает хороший краткосрочный прогноз выделения всех продуктов почки. В связи со сложностью транспортных процессов такие модели могут применяться только в том диапазоне задач, для которого были построены. Входные параметры: объем плазмы, концентрация натрия. Выходные параметры: скорость выделения жидкости, скорость выделения натрия (и других ионов), объем плазмы, концентрация натрия.

Есть модели, рассматривающие транспорт внутри почки [3–5]. Уравнения базируются на физико-химических законах и могут описывать работу отдельного нефрона, процессы в отдельных его частях (транспорт через эпителиальные клетки канальца, концентрация раствора в петле Генле), а также межнефронные взаимодействия. Такие модели более точны, но сложны и громоздки, обычно описывают только часть почечных процессов. Они могут быть составными частями более крупных моделей: например, математическая модель деятельности нефрона является составной частью модели взаимодействия сердечно-сосудистой системы и почек, входящей в программный комплекс виртуальной физиологии.

В последней модели (Р. Д. Григорян, К. Л. Атоев и др.) [3] рассматривается контур обратной связи в системе дистальный канал — артериола (рис. 2), который позволяет регулировать скорость клубочковой фильтрации при изменении уровня солей в дистальном канале.

При составлении уравнений предполагалось, что объемы дистального, проксимального каналов и собирательной трубки равны. Уравнения описывают фильтрационно-реабсорбционную деятельность нефрона с учетом удаления мочи:



**Рис. 2.** Блок-схема контура регулирования скорости клубочковой фильтрации при изменении уровня солей в дистальном канале [3]:  
 AA — афферентная артериола; ЭА — эфферентная артериола; БК — Боуменова капсула; ПТ — проксимальная трубка; НВ — нисходящая ветвь; ПГ — петля Генле; ДК — дистальный канал; ПП — плотное пятно; СТ — собирательная трубка

$$\frac{dNa_{PC}}{dt} = GFR \cdot C_{Na}^{KA} + Na_{ab} - Na_{reabPC} - F_{PC} \cdot C_{Na}^{PC},$$

$$\frac{dNa_{DC}}{dt} = F_{PC} \cdot C_{Na}^{PC} - Na_{reabPC} - F_{DC} \cdot C_{Na}^{DC},$$

$$\frac{dNa_{CT}}{dt} = F_{DC} \cdot C_{Na}^{DC} - F_{CT} \cdot C_{Na}^{CT},$$

$$\frac{dNa_U}{dt} = F_{CT} \cdot C_{Na}^{CT}, \quad \frac{dV_U}{dt} = F_{CT},$$

$$F_{PC} = GFR - PC_{reab}, \quad F_{DC} = F_{PC},$$

$$F_{CT} = F_{PC} - CT_{reab}, \quad GFR = K_{GFR} \cdot P_F,$$

$$Na_{reabDC} = S(Al) \cdot Na_{reabDC}^{norm},$$

$$\frac{dAl}{dt} = K_{Al} \cdot (C_{Na}^{KANorm} - C_{Na}^{KA}) - D_{Al} \cdot Al,$$

$$CT_{reab} = S(ADG) \cdot CT_{reab}^{norm},$$

$$\frac{dADG}{dt} = K_{ADG} \cdot (C_{Na}^U - C_{Na}^{Unorm}) - D_{ADG} \cdot ADG,$$

$$W_{reab} = CT_{reab} + PC_{reab},$$

$$Na_{reabPC} = PC_{reab} \cdot C_{Na}^{PC},$$

где  $Na_{PC}, Na_{DC}, Na_{CT}, Na_U$  — количество натрия в соответствующих отделах;  
 $C_{Na}^{KA}, C_{Na}^{PC}, C_{Na}^{DC}, C_{Na}^{CT}$  — концентрации натрия в соответствующих участках;  
 $F_{PC}, F_{DC}, F_{CT}$  — потоки из проксимального канальца в дистальный, из дистального в собирательную трубку, из собирательной трубки в мочевой пузырь;  
 $V_U$  — объем мочевого пузыря;

$K_{GFR}$  — коэффициент зависимости скорости фильтрации от фильтрационного давления  $P_F$ ;

$Na_{reabDC}^{norm}$  — нормальное значение скорости реабсорбции натрия из дистального канала;

$CT_{reab}^{norm}$  — нормальное значение скорости реабсорбции жидкости из собирательной трубки;

$Al$  и  $ADG$  — концентрации альдостерона и антидиуретического гормона;

$K_{Al}$  — коэффициент зависимости скорости секреции альдостерона от недостатка концентрации натрия в почечной артерии;

$C_{Na}^{KAnorm}$  — значение концентрации натрия, при котором секреция альдостерона не происходит;

$D_{Al}$  — коэффициент, описывающий скорость утилизации альдостерона;

$K_{ADG}$  — коэффициент зависимости скорости секреции АДГ от превышения концентрации натрия в моче;

$C_{Na}^{Unorm}$  — значение концентрации натрия, при котором секреция АДГ не происходит;

$D_{ADG}$  — коэффициент, описывающий скорость утилизации АДГ;

$S$  — реакция скорости реабсорбции на концентрацию соответствующего гормона, принимает значение 1 при нормальной концентрации.

В модели процесса концентрации раствора в петле Генле (К. Богданов) [2] каждое колено петли разбивается на  $N$  сегментов, принимается, что движение раствора имеет прерывистый характер, все сегменты петли имеют форму параллелепипеда (рис. 3).

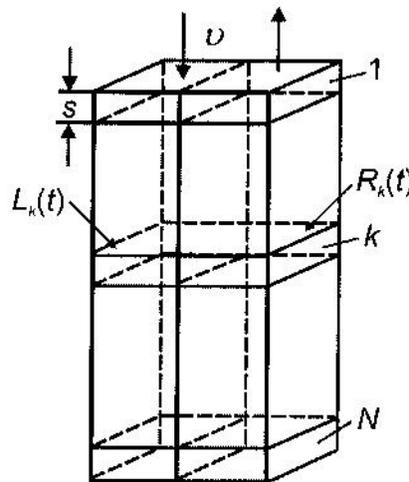


Рис. 3. Модель участка колена петли Генле [2]

Объемная скорость ультрафильтрации (перенос жидкости через мембрану под действием гидростатического давления)

$$\frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{k_f(p + RT(R_k - L_k))}{v}$$

Изменение концентраций в левом и правом граничащих сегментах:

$$L_{k(\text{после})} = L_{k(\text{до})} \left( 1 + \frac{\Delta V}{V} \right),$$
$$R_{k(\text{после})} = R_{k(\text{до})} \left( 1 - \frac{\Delta V}{V} \right).$$

Концентрации в  $k$ -й момент времени будут равны:

$$L_k(t+1) = L_{k-1}(t),$$
$$R_k(t+1) = R_{k+1}(t).$$

Модель иллюстрирует процесс противоточного умножения в петле Генле, приблизительно определяя концентрацию раствора, и дает возможность оценить концентрирующую способность в зависимости от длины петли.

Модели межнефронных взаимодействий рассматривают только процесс реабсорбции, без фильтрации в канальцах. Детально моделируется взаимодействие потоков в разных трубках (в такую модель могут входить собирательные трубки, обычная и короткая петли Генле, прямые кровеносные сосуды). Для учета взаимодействия между трубками вводятся весовые коэффициенты, которые показывают распределение веществ и жидкости, покинувших трубку, между другими трубками (Wexler и др.) [6]. Транспортные уравнения сводятся к формализации потоков жидкости и веществ через стенки трубок. Вещества переносятся с помощью диффузии и совместно с жидкостью (по законам осмоса).

В работах А. Layton и Н. Layton [6, 7] рассматривается модель структуры механизма концентрации мочи во внешней медулле почки крысы. Моделируются льготные взаимодействия между трубочками, распределенными по двум концентрическим областям.

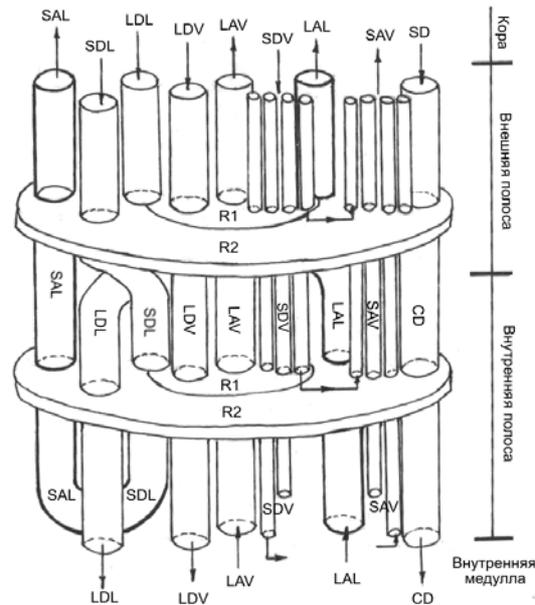
Почки млекопитающих имеют три главных секции: кора, внешняя и внутренняя сердцевина (медулла). Внешнюю медуллу подразделяют на внешнюю и внутреннюю полосы. Основная функция почек — регулирование осмолярности плазмы. Механизм концентрации мочи, сосредоточенный в почечной сердцевине, стабилизирует осмолярность плазмы. Он состоит из восходящих и нисходящих ветвей петли Генле, собирательных трубочек, канальцев, прямых кровеносных сосудов. Во внешней медулле млекопитающих трубочки и сосуды концентрически сосредоточены вокруг сосудистых связок и образуют группы параллельных трубочек, содержащих либо нисходящие, либо восходящие ветви. Предполагается, что такая структура обуславливает льготные взаимодействия между трубочками, повышая эффективность механизма концентрации.

Модели, представляющие радиальную структурную неоднородность почки (Кнеппер и др., 1976; Chandhoke и Saidel, 1981), включают две области во внешней сердцевине. Трубочки и ветви сосудов отнесены к различным областям в зависимости от их радиального положения. Взаимодействия между областями ограничены кровотоком между ними, поэтому полностью радиальная организация не представлена.

Wexler и др. разработали более сложную модель, радиальная организация в которой представлена взвешенными связями между структурами.

В модели А. Layton и Н. Layton включены две концентрические области (рис. 3). Трубочки и ветви сосудов, отделенные по крайней мере одним слоем трубочек, относятся к различным областям. Структурная разнородность рас-

смачивается более подробно. Определены фракции трубочек и сосудов для каждой концентрической области, относительные положения трубочек, что позволяет описать льготные взаимодействия.



**Рис. 3.** Схематическое представление модели концентрации мочи с выделением концентрических областей [6]:

SAL, SDL — короткая петля Генле; LDL, LAL — нисходящая и восходящая ветви длинной петли Генле; SDV, SAV — прямые кровеносные сосуды; LAV, LDV — длинные восходящие и нисходящие ветви прямых сосудов; CD — собирательная трубка; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> — концентрические области

Модель состоит из короткой петли Генле, достигающей границы внутренней и внешней медуллы, длинной петли Генле, достигающей сердцевины почки, прямых кровеносных сосудов, длинных восходящих и нисходящих ветвей прямых сосудов, собирательной трубки и двух концентрических областей.

Две концентрические области моделируют льготные взаимодействия трубочек и сосудов. Петли Генле, прямые сосуды и собирательные трубки взаимодействуют в пределах областей. Трубочки и сосуды, отделенные слоем трубочек, относят к различным концентрическим областям. Определив, к какой области относится трубочка (фракция трубочек), можно представить их относительные положения или распределения.

Взаимодействие трубочек, относящихся к разным областям, ограничено. Кроме того, растворы могут распространяться и в межтрубочечном пространстве. Эти потоки моделируют, назначая проницаемость у границ областей отличной от нуля.

У многих млекопитающих нисходящие и восходящие ветви сосудов собраны в сосудистые связки во внутренней полосе внешней медуллы. Внутренняя концентрическая область представляет собой такую связку. В модели эти прямые сосуды представлены непрерывно распределенными сосудами, дос-

тигающими каждого уровня внешней медуллы. Сосудистая связка, содержащая нисходящие ветви петель Генле, называется сложной (крыса), состоящая только из сосудов — простой (кролик, человек).

В почке крысы около 40 000 петель Генле, поворачивающих на разных уровнях сердцевины, две трети — около границы внешней-внутренней медуллы, одна треть — на разных уровнях внутренней медуллы. В модели внешней медуллы — одна короткая и одна длинная петли Генле. Нисходящая ветвь короткой петли Генле структурно и функционально разделена на три доли: 1 — ближайшая прямая трубочка, 2 — собственно нисходящая ветвь, 3 — предельная часть ветви, переходящая в восходящую.

Модель описана динамическими уравнениями для потоков растворов и воды в трубочках и сосудах, уравнения основаны на сохранении воды и растворов.

Расход воды за время  $t$  в нисходящем или восходящем сосуде, достигший уровня  $y$ , обозначен  $F_{i,v}(x, y, t)$  и транспорт воды на единицу длины (трансмуральный поток)  $J_{i,v}(x, y, t)$  взят положительным для транспорта в прямом сосуде.

Расход воды в коротком прямом сосуде, достигшем уровня  $y$ :

$$\frac{\partial}{\partial x} F_{i,v}(x, y, t) = J_{i,v}(x, y, t).$$

Аналогичные уравнения для петель Генле, собирательных трубок или длинного прямого сосуда зависят только от положения  $x$  ( $x = 0$  — кортико-медуллярная граница,  $x = L$  — граница внешней-внутренней медуллы).

Такая модель физиологически наиболее точно описывает структуру и процессы в почке, однако, как и все предыдущие, не учитывает регулирование через мочевой пузырь и простату.

Таким образом, все существующие на сегодняшний день кибернетические модели функционирования почек, пытаясь с различных позиций трактовать сложные принципы их работы, имеют свои достоинства и недостатки. Полноценной, простой и приемлемой в медицинской науке и практике модели пока не создано [10].

В данной работе предлагается на основе модели взаимодействия кровеносной системы и почек [8] разработать комплекс взаимосвязанных моделей: кровеносной системы, почек, мочевого пузыря и простаты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Физиология человека* / Под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. — М.: Медицина, 2007. — 656 с.
2. *Богданов К.* Вода внутри нас // Квант. — 2003. — № 2.
3. *Григорян Р. Д., Атоев К. Л., Лисов П. Н., Томин А. А.* Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем человека // Проблемы програмування. — 2006. — № 1. — С. 79–92.
4. *Жмуров А. А., Евдокимов А. В.* Модель системы противоточного умножения нефрона // Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук: Сб. тр. 48-й науч. конф. МФТИ. — М.: МФТИ, 2005. — Т. 3. — С. 14–15.
5. *Guenge C. C., Bowen B. D., Reed R. K., Bert J. L.* Transport of fluid and solutes in the body. I. Formulation of a mathematical model // Am. J. Physiol. — 1999. — 277 — (Heart Circ. Physiol 46): H1215–H1227.
6. *Layton A. T., Layton H. E.* A numerical method for renal models that represent tubules with abrupt changes in membrane properties // Bull. of Mathematical Biology. — 2002. — 45. — 549–567.

7. Layton A. T., Layton H. E. A Region-based Model Framework for the Rat Urine Concentrating Mechanism // Bull. of Mathematical Biology. — 2003. — 65. — 859–901.

8. Цибульский В. Р., Иларионова С. А., Савельева Н. Ю., Сергейчик О. И. Новая модель кардиологического временного ряда артериального давления сердечно-сосудистой системы человека // Вестн. кибернетики. — 2009. — № 8. — С. 41–48.

9. Камышова Е., Швецов М., Кутырина И., Носиков В. Маркеры генетической предрасположенности к прогрессированию хронических заболеваний почек и сердечно-сосудистой патологии // Врач. — 2005. — № 6. — С. 53–57.

10. Григорян Р. Д. Концепция виртуального организма в биоинформатике // Проблеми програмування. — 2007. — № 2. — С. 140–150.

S. A. Ilarionova, N. Yu. Savelyeva

*REVIEW OF PHYSIOLOGICAL MODELS IN MAN'S KIDNEY*

*The article gives examples of mathematical models of different processes occurring in man's kidney, suggesting structural models of glomerular filtration and handling these processes, including osmotic regulation.*

**Model, review, physiology, kidneys, man.**