Роль потенциального времени пребывания клеток в периферической крови

Свищенко В.В.¹, Стахин Н.А.²

The role of potential staying duration of the cells in peripheral blood

Svischenko V.V., Stakhin N.A.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский институт бизнеса, г. Томск

© Свищенко В.В., Стахин Н.А.

Для оценки влияния потенциального времени пребывания клеток в периферической крови на характер клеточной кинетики использован метод математического моделирования. Численно показано, что длительность потенциального времени пребывания оказывает глубокое влияние на анемию, но только для небольших значений доли гибели клеток.

Ключевые слова: анемия, клеточная кинетика, потенциальное время пребывания клеток, периферическая кровь, математическое моделирование.

For evaluation of potential staying duration of cells in peripheral blood on the character of cell kinetics, method of mathematical modeling was used. Potential staying duration of cells in peripheral blood was numerically shown to deeply influence on anemia, but only for the small share of cells' death.

Key words: anemia, cell kinetics, potential staying duration of cells, peripheral blood, mathematical modeling.

УДК 616.15-035

Введение

Одним из основных параметров клеточной кинетики эритроидных клеток периферической крови является потенциальное время их пребывания в периферической крови T [2]. Это некоторое среднее время пребывания клеток, погибающих только вследствие старения. По мере старения эритроциты становятся все более плотными, но сохраняют свою гибкость и двояковогнутую форму при сохранении метаболических путей, ответственных за поддержание структуры и функции клетки, на достаточно эффективном уровне. Снижение этого уровня, обусловленное постепенной утратой энзимов, которые вновь не синтезируются, приводит к состоянию, когда эритроциты захватываются клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров и разрушаются [3, 4].

Аналогичная ситуация наблюдается и в патологическом состоянии, но потенциальное время пребывания клеток может уменьшиться по сравнению с нормой, если процессы старения в патологическом состоянии происходят быстрее.

Сокращение потенциального времени пребывания клеток в периферической крови может быть обуслов-

лено усилением действия механизмов их разрушения (усилением работы макрофагальной системы) [4].

Ослабление механизмов разрушения может увеличить потенциальное время пребывания клеток в периферической крови. Определенное ослабление механизмов разрушения возникает в результате спленэктомии [5].

Таким образом, потенциальное время пребывания клеток в периферической крови зависит от типа и степени тяжести патологического состояния по фактору, который его вызывает.

Сокращение потенциального времени пребывания клеток в периферической крови ведет к уменьшению числа клеток и усилению анемии, а увеличение его — к росту числа клеток и к снижению анемии.

Другим важнейшим фактором, влияющим на состояние клеточной кинетики в периферической крови, является гибель клеток.

Материал и методы

В норме и в патологических состояниях клеточную кинетику периферической крови наиболее полно можно описать соотношениями [6, 7]:

$$n(n) = \rho(n) \int_0^{T(n)} \exp\left\{-\int_0^t a(n, q) dq\right\} dt, \quad (1)$$

$$q^f(n) = \rho(n) \int_0^{T(n)} a(n, t) \exp\left\{-\int_0^t a(n, q) dq\right\} dt, \quad (2)$$

$$q^m(n) = \rho(n) \exp\left\{-\int_0^{T(n)} a(n, q) dq\right\}, \quad (3)$$

где $n(v)$ — число клеток в периферической крови; $p(v)$ — число клеток, поступающих в периферическую кровь из костного мозга за единицу времени; $T(v)$ — потенциальное время пребывания клеток в периферической крови; $a(v, \theta)$ — доля гибели клеток в периферической крови в единицу времени, которые провели в ней время θ ; $q^f(v)$ — число клеток, гибнущих в периферической крови в единицу времени; $q^m(v)$ — число клеток, в результате старения покидающих периферическую кровь за единицу времени.

Параметр v в приведенных выражениях упорядочивает патологические состояния по степени тяжести. Конкретной его величине соответствует определенная степень тяжести патологического состояния клеточной кинетики и, следовательно, величина анемии. Поэтому о величине параметра v можно говорить как о величине степени тяжести патологического состояния. Для рассматриваемых патологических состояний степень тяжести v меняется в некоторых пределах от $v_{\min}$ до $v_{\max}$.

Любому такому состоянию соответствует определенное значение анемии. Под степенью тяжести анемии $u(v)$ будем понимать отношение количества гемоглобина в периферической крови в норме $C^g = C_k^g n$ к количеству гемоглобина в патологическом состоянии $C^g(n) = C_k^g(n) n(n)$, т.е. величину $u(v) = C^g/C^g(v)$ [6]. В этих выражениях n и C_k^g — количество клеток в периферической крови и количество гемоглобина, приходящееся на клетку в норме, а $n(v)$ и $C_k^g(n)$ — количество клеток и гемоглобина на клетку в патологическом состоянии при степени тяжести v . Функция $u(v)$ является монотонно возрастающей, т.е. $u(v_1) < u(v_2)$, если $v_1 < v_2$, и имеет вид кривой (рис. 1).

Рис. 1. Зависимость анемии от степени тяжести патологического состояния

Таким образом, для любой конкретной доли гибели клеток $a(v, \theta)$ и конкретной величины потенциального времени пребывания клеток в периферической крови $T(v)$ при минимальной величине наблюдаемой анемии v принимает значение $v_{\min}$, а при максимальной величине — $v_{\max}$.

Кривая, приведенная на рис. 1, упорядочивает степень тяжести анемии $u(v)$ по фактору v , который ее вызывает.

Поскольку представленная на рис. 1 функция $u(v)$ монотонно возрастает, каждому значению $u(v)$ соответствует определенное единственное значение v . Следовательно, имеет место соотношение $v = v(u)$, которое является однозначной функцией зависимости степени тяжести патологического состояния от величины анемии u . Данное соотношение упорядочивает патологические состояния клеточной кинетики по степени тяжести анемии.

Для выявления отдельного влияния доли гибели и потенциального времени пребывания клеток в периферической крови на состояние клеточной кинетики будем считать, что $a(v, \theta)$ не зависит от времени пребывания клетки в периферической крови θ , т.е. $a(v, \theta) \equiv a(v)$. В этом случае для числа клеток можно получить более простое соотношение

$$n(n) = \rho(n) \int_0^{T(n)} \exp\left\{-\int_0^t a(n, q) dq\right\} dt @ \rho(n) \frac{1 - e^{-a(n)T(n)}}{a(n)}, \quad (4)$$

которое позволяет записать число клеток в периферической крови (важнейшую характеристику, определяющую величину анемии) через среднее значение $a(v)$. Используя введенную с помощью соотношения (4) долю гибели, можно упростить выражения (2), (3), приведя их к виду

$$q^f(n) = \rho(n)(1 - e^{-a(n)T(n)}), \quad q^m(n) = \rho(n)e^{-a(n)T(n)}. \quad (5)$$

Эти выражения приближенные, использование их приведет к результатам, несколько отличающимся от таковых, получаемых с помощью выражений (2), (3). Однако характеристики соотношения (5) не определяют величину анемии и не сказываются на общих закономерностях клеточной кинетики.

Численный эксперимент проведем для относительных величин $n(v)/p(v)$, $q^r(v)/p(v)$, $q^{cm}(v)/p(v)$, что позволит исключить влияние на рассматриваемые характеристики кинетики со стороны потока клеток в периферическую кровь $p(v)$, который увеличивается с ростом степени тяжести патологического состояния v (и с ростом величины анемии $u(v)$). Точный вид поведения $p(u)$ с ростом u неизвестен. Ранее использовалась эвристическая зависимость относительного потока $p(v(u))/p_n$ как функция величины анемии u , где p_n — поток клеток в периферическую кровь в норме. Для получения строгих численных оценок необходимо иметь точные сведения о поведении потока $p(u)$ [7].

Результаты и обсуждение

Конкретные расчеты выполнены для варианта, в котором потенциальное время пребывания клеток в периферической крови $T(v)$ линейно снижалось с ростом степени тяжести патологического состояния (рис. 2).

Рис. 2. Изменение потенциального времени пребывания клеток в периферической крови с ростом степени тяжести патологического состояния

Величина суточной доли гибели эритроидных клеток в норме a_n удовлетворяет двойному неравенству $0,0005 < a_n < 0,0013$, предельные значения которого соответствуют разбросу величины среднего времени пребывания клеток в периферической крови $\tilde{T}(v)$, граничные значения могут быть получены из выражения

$$\tilde{T}(n) = \frac{1 - e^{-aT(n)}}{a}, \quad (6)$$

в котором среднее время пребывания клеток в периферической крови $\tilde{T}(v)$ соответствует измеренному экспериментально с использованием меченных радиоактивным железом эритроцитов [1], а потенциальное

время пребывания клеток T в периферической крови принято равным 120 сут [2].

Среднее время пребывания клеток в довольно тяжелых гемолитических анемиях [1] составляет 8—15 дней, что соответствует согласно выражению (6) суточной доле гибели $a = 0,07$. Таким образом, доля гибели клеток в периферической крови в сутки находится в интервале $0,0005 < a < 0,07$, меняется примерно в 100 раз.

Результаты расчетов приведены в табл. 1, где использованы следующие конкретные значения доли гибели: $a_1 = 0,08$, $a_2 = 0,035$, $a_3 = 0,008$, $a_4 = 0,0008$. Для каждой доли гибели величина потенциального времени пребывания $T(v)$ бралась разной, в диапазоне от 110 до 70 сут (указана в первой строке). Относительное число клеток, гибнущих в периферической крови, может быть получено по данным табл. 1 из соотношения $q^r(v)/p(v) = 1 - (q^{cm}(v)/p(v))$.

Таблица 1

Относительные характеристики клеток крови

v	$v_{\min}$	v_1	v_2	v_3	$v_{\max}$
$T(v)$, сут	110	100	90	80	70
При доле гибели $a_1 = 0,08$					
$n(v)/p(v)$	12,498	12,496	12,491	12,479	12,454
$q^{cm}(v)/p(v)$	0,0002	0,0003	0,0008	0,0017	0,0037
При доле гибели $a_2 = 0,035$					
$n(v)/p(v)$	27,96	27,71	27,35	26,83	26,11
$q^{cm}(v)/p(v)$	0,0213	0,0302	0,0429	0,0608	0,0863
При доле гибели $a_3 = 0,008$					
$n(v)/p(v)$	73,15	68,83	64,16	59,09	53,60
$q^{cm}(v)/p(v)$	0,4148	0,4493	0,4868	0,5273	0,5712
При доле гибели $a_4 = 0,0008$					
$n(v)/p(v)$	105,30	96,10	86,84	77,49	68,08
$q^{cm}(v)/p(v)$	0,9158	0,9231	0,9305	0,9380	0,9455

Из табл. 1 следует, что:

1. При всех значениях степени тяжести патологического состояния с ростом доли гибели относительное число клеток в периферической крови сокращается. Наибольшее падение (почти в 10 раз) возникает при минимальной степени тяжести патологического состояния $v_{\min}$. При максимальной степени тяжести $v_{\max}$ относительное число клеток снижается примерно в 6 раз по сравнению с нормой. Относительное количество клеток в периферической крови уменьшается потому, что при $v_{\min}$ потенциальное время пребывания клеток в периферической крови наибольшее, клеток в крови максимальное количество, с ростом доли гибели падение числа клеток наиболее выражено. При $v_{\max}$

потенциальное время пребывания клеток в периферической крови минимальное. Клеток в периферической крови будет меньше, с ростом доли гибели уменьшается различие в числе клеток, соответствующих разным значениям потенциального времени их пребывания в периферической крови. Зависимость относительного числа клеток от величины доли гибели приведена на рис. 3 для различных значений потенциального времени пребывания клеток в периферической крови T .

2. Для всех значений доли гибели a с ростом степени тяжести v относительное число клеток в периферической крови снижается. Это связано с сокращением потенциального времени пребывания клеток в периферической крови $T(v)$. Максимальное уменьшение происходит при минимальной доле гибели (рис. 3).

Рис. 3. Изменение относительного числа клеток с ростом доли их гибели

Такая закономерность объясняется тем, что при минимальной доле гибели в периферической крови находится наибольшее количество клеток, и одинаковое по величине уменьшение потенциального времени пребывания клеток в крови ведет к относительно большей потере клеток. Так, при $a = 0,0008$ разница в величине $n(v)/p(v)$ при переходе от $v_{\min}$ до $v_{\max}$ равна 37,223; для $a = 0,008$ разница равна 19,553; для $a = 0,035$ разница равна 1,85; для $a = 0,08$ разница составляет всего 0,044. Таким образом, происходит существенное снижение в разнице значений величины $n(v)/p(v)$ с ростом доли гибели при переходе от минимального значения $v_{\min}$ к максимальному $v_{\max}$.

3. С увеличением доли гибели относительное количество клеток $q^r(v)/p(v)$, гибнущих в единицу вре-

мени в периферической крови, заметно растет, а относительное количество клеток $q^{cm}(v)/p(v)$, покидающих периферическую кровь в результате старения, уменьшается. С уменьшением потенциального времени пребывания клеток в периферической крови относительное число гибнущих клеток также несколько снижается, а относительное число клеток, покидающих кровь в результате старения, увеличивается.

В табл. 2 для рассмотренных значений доли гибели приведены отношения величин гибнущих и стареющих клеток, рассчитанные соответственно для максимальной и минимальной степени тяжести патологического состояния.

Таблица 2

Относительные изменения характеристик клеток крови

a	0,0008	0,008	0,035	0,08
$\frac{q^r(n_{\max})}{p(n_{\max})} / \frac{q^r(n_{\min})}{p(n_{\min})}$	0,646	0,733	0,934	0,996
$\frac{q^{cm}(n_{\max})}{p(n_{\max})} / \frac{q^{cm}(n_{\min})}{p(n_{\min})}$	1,033	1,377	4,055	24,53

Как видно из табл. 2, для каждого значения доли гибели относительное число гибнущих клеток, соответствующее максимальной степени тяжести патологического состояния, не превышает относительного числа гибнущих клеток, соответствующего минимальной степени тяжести патологического состояния ($[q^r(v_{\max})/p(v_{\max})]/[q^r(v_{\min})/p(v_{\min})] < 1$), и с ростом доли гибели это отношение стремится к единице. При минимальной доле гибели относительное число клеток, покидающих периферическую кровь в результате старения, практически не зависит от уменьшения потенциального времени пребывания ($[q^{cm}(v_{\max})/p(v_{\max})]/[q^{cm}(v_{\min})/p(v_{\min})]$), но с ростом доли гибели эта величина существенно возрастает (до значения 24,53) вследствие уменьшения потенциального времени пребывания клеток в периферической крови.

Литература

1. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. 370 с.
2. Мосягина Е.Н., Владимирская Е.Б., Торубарова Н.А., Мызина Н.В. Кинетика форменных элементов крови. М.: Медицина, 1975. 272 с.
3. Павлов А.Д. Регуляция эритропоэза. М.: Медицина, 1987. 272 с.
4. Руководство по гематологии. / Под ред. А.И. Воробьева.

Экспериментальные и клинические исследования

- М.: Медицина, 1985. Т. 1. 448 с.
5. *Руководство по гематологии*. Т. 3. / Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. 416 с.
6. Свищенко В.В., Гольдберг Е.Д. Математическое моделирование кинетики эритропоэза. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1995. 94 с.
7. Свищенко В.В., Стахин Н.А. Дополнительный поток клеток в периферическую кровь вследствие анемии // Бюл. сиб. медицины. 2004. Т. 3. № 1. С. 57—59.

Поступила в редакцию 10.04.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.