

УДК 577.355

СЕДИМЕНТАЦИЯ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ. МОДЕЛЬ АКТИВНОЙ КОЛЛОИДНОЙ СИСТЕМЫ

С.Э. Кондаков^{1,2}, М.Я. Мельников¹, А.А. Токарев³*(кафедра химической кинетики¹, кафедра химии ЮРГУЭС², Гематологический научный центр РАМН³; e-mail: kse@excite.chem.msu.su)*

Предложена модель активной коллоидной системы с изменяющимися в процессе седиментации свойствами частиц. Для процесса оседания форменных элементов крови, при котором учитываются агрегация-деагрегация эритроцитов и взаимодействия полученных структур с лейкоцитами (белые клетки крови), проведены модельные расчеты.

Одним из наиболее широко используемых в клинической практике диагностических показателей, основанных на седиментации форменных элементов крови, является скорость оседания эритроцитов (СОЭ) за 1 ч. До настоящего времени нет какой-либо мотивированной интерпретации процессов, происходящих в оседающей клеточной массе, и их связи с конечным интегральным показателем СОЭ.

В литературе оседание эритроцитов объясняется с помощью моделей, описывающих поведение густой суспензии заряженных макрочастиц (эритроцитов) и их ассоциатов в вязкой среде сложного состава [1]. В этих моделях использованы в основном одни и те же параметры, характеризующие вязкость, плотность, гематокрит, концентрации некоторых белков и т.д., а также сделана попытка аппроксимировать процесс оседания гладкими функциями [2]. Все эти модели не позволяют объяснить наблюдаемый в эксперименте нелинейный характер оседания эритроцитов, выявляемый при анализе седиментационной кривой [3].

Полученные ранее данные показывают, что оседание эритроцитов – многостадийный процесс, зависящий не только от физико-химических свойств системы, но и от сохранения метаболической активности форменных элементов крови. В частности, показано, что добавление в оседающую кровь микроколичеств веществ, не меняющих физико-химические свойства системы, но специфически влияющих на метаболизм белых клеток крови (нейтрофилов), значительно замедляет оседание всей клеточной массы [4].

Настоящая работа посвящена построению базовой модели активной коллоидной системы, для которой свойства оседающих частиц меняются в процессе оседания. В качестве первого приближения взят процесс седиментации форменных элементов крови, при

котором учитывались межклеточные взаимодействия в процессе оседания.

Рассматриваемая нами модель седиментации основана на следующих допущениях в поведении клеток крови:

1) тромбоциты в процессе оседания рассматриваются как нейтральные агенты и включаются в расчет как плазма;

2) все лейкоциты (белые, иммунокомпетентные клетки крови) ведут себя как нейтрофилы;

3) скорость оседания эритроцитов зависит от их насыщения кислородом: чем более насыщен кислородом эритроцит, тем меньше скорость его оседания. Это допущение основано на экспериментально наблюдаемом увеличении скорости их оседания в случае использования крови, насыщенной монооксидом углерода (СО) [5];

4) кислород, необходимый для жизнедеятельности, лейкоциты получают из плазмы только в том случае, если рядом с ними находятся эритроциты. Это допущение основано на экспериментально обнаруженном движении нейтрофилов в полимерном геле по направлению градиента кислорода с одновременным периодическим выбросом в среду ферментных систем [6], следовательно, чем меньше эритроцитов находится рядом с нейтрофилом, тем больше скорость ее осаждения. Соответственно, если рядом с эритроцитом расположен лейкоцит, то содержание в нем кислорода уменьшается;

5) эритроциты агрегируют, образуя “монетные столбики” или разветвленные структуры [7]. При этом предполагается, что эритроциты с пониженным содержанием кислорода стремятся сблизиться друг с другом, образуя сгусток, что моделирует их агрегацию;

6) лейкоциты оседают медленнее, чем эритроциты и не входят в структуру монетных столбиков. В каче-

стве приближения принимается следующее: если рядом с нейтрофилом находятся 2 и более эритроцитов, то он “всплывает”, т.е. движется против направления силы тяжести. Это предположение основано на экспериментально наблюдаемом образовании слоя Браунбергера на границе раздела плазма крови/клетки крови при определении показателя СОЭ, т.е. слоя нейтрофилов, под которым содержится темный слой эритроцитов, содержащих меньше, по сравнению с остальной эритроцитарной массой, количество кислорода [5].

При осуществлении теста СОЭ стабилизированную антикоагулянтом (цитратом натрия) кровь набирают в стандартный капилляр, так чтобы высота столбика крови составляла 100 мм (внутренний диаметр капилляра $1,0 \pm 0,1$ мм). Капилляр устанавливают в вертикальное положение и через 1 ч определяют величину высоты столбика плазмы над оседающей красной кровью, которая и является средним показателем СОЭ за 1 ч. Принято считать, что значения СОЭ, превышающие 12 мм/ч у мужчин и 15 мм/ч у женщин, свидетельствуют о существовании воспалительных или иных патологических процессов в организме [8].

Программная реализация рассматриваемой модели выполнена следующим образом. Капилляр с оседающей кровью моделируется трехмерным числовым массивом $5 \times 5 \times 100$ пространственного положения клеток. Соотношение количества белых и красных клеток соответствует соотношению лейкоцитов (0,01) и эритроцитов (0,42) в крови человека. В начальный момент времени клетки крови распределены по объему случайным образом, и 70% эритроцитов максимально насыщены кислородом [9]. В процессе расчета для каждой клетки определяется вероятность совершения случайных перемещений. В зависимости от своей природы каждая клетка может совершать в рамках рассматриваемой модели определенные перемещения (по одному движению за каждый расчетный цикл).

Эритроциты (красные клетки крови)

Опускаются в градиенте поля тяжести; остаются на месте, но при этом изменяют степень насыщения кислородом (отдают кислород в плазму) при наличии рядом нейтрофила; сдвигаются в сторону при наличии “снизу” лейкоцита.

Лейкоциты (белые клетки крови)

Опускаются в градиенте поля тяжести; поднимаются вверх, если есть свободное место, или остаются на месте, если над клеткой находятся эритроциты

или если находящийся рядом эритроцит изменил свою степень насыщения кислородом.

Циклом (шагом) расчета является процесс обхода всех клеток по одному разу, причем каждый раз клетки обходятся в новом, случайном, порядке. Всего делается 100–1000 шагов, после чего оседание заканчивается (расчетная седиментационная кривая выходит на плато). Расчет вероятностей каждого типа перемещений для эритроцитов проводится на основании следующих предположений.

Движение по градиенту поля тяжести в отсутствие взаимодействия частиц совершается независимо и подчиняется законам Стокса и Эйнштейна. При этом вероятность оседания пропорциональна $1/(1 + bc)$, где c – концентрация частиц, b – коэффициент, зависящий от формы частиц.

Отсутствие перемещения. Вероятность отдачи эритроцитом кислорода в плазму пропорциональна суммарному количеству близкорасположенных нейтрофилов. Исходя из диффузионного характера протекания ферментативных процессов предполагается обратная квадратичная зависимость влияния нейтрофилов на эритроциты от расстояния до них [6].

Движение в сторону. Вероятность того, что эритроцит вступит в процесс агрегации, пропорциональна суммарному количеству близкорасположенных эритроцитов. Предполагается обратная квадратичная зависимость эффективности этого процесса от расстояния между эритроцитами.

Вероятность случайного движения эритроцита (под действием неучитываемых в модели потоков плазмы) предполагается постоянной и равной 0,1.

Расчет вероятности каждого типа перемещений для лейкоцитов производится исходя из следующих предположений: 1) вероятность движения нейтрофила против градиента поля тяжести пропорциональна суммарному количеству близкорасположенных эритроцитов; 2) предполагается обратная квадратичная зависимость эффективности этого процесса от расстояния между эритроцитами и нейтрофилами.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 показаны расчетные седиментационные кривые при изменении относительного содержания лейкоцитов (белых клеток крови) при постоянном количестве эритроцитов. Видно, что при увеличении количества белых клеток скорость седиментации в системе возрастает, хотя все остальные параметры взаимодействий, заложенные в модели, остаются неизменными в процессе расчета. Это свидетельствует о правильности предложенного подхода, так как уве-

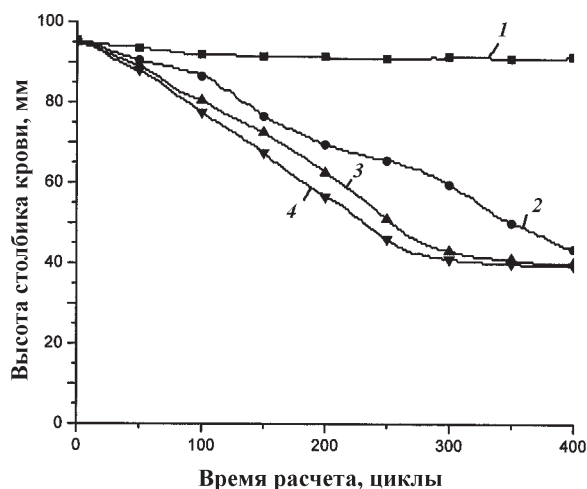


Рис.1. Эффект варьирования содержания белых клеток в крови. При увеличении доли белых клеток (1 – 0,01; 2 – 0,02; 3 – 0,03; 4 – 0,04) скорость оседания резко увеличивается

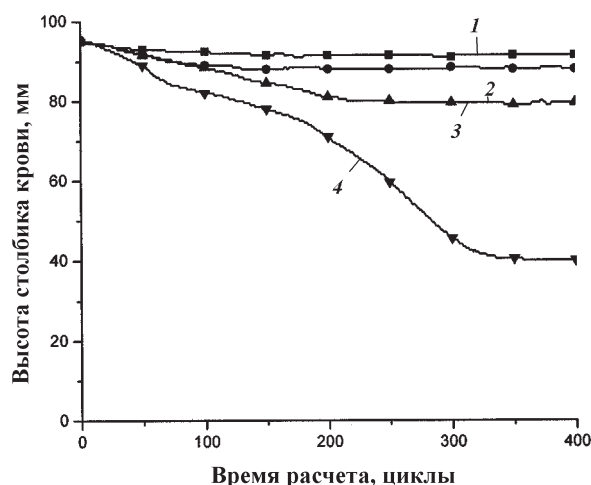


Рис.2. Эффект варьирования вероятности деоксигенезации эритроцитов. Увеличение вероятности этого процесса (1 – 0,1; 2 – 0,2; 3 – 0,3; 4 – 0,4) приводит к ускорению седания

личение количества лейкоцитов в крови, например при начале воспалительного процесса, вызывает увеличение показателя СОЭ [1].

При уменьшении количества белых клеток и неизменных параметрах расчета скорость седиментации системы уменьшается. Эта ситуация моделирует неспецифический аллергический процесс, когда часть белых иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов) расходуется на фагоцитоз частиц аллергена [5].

На рис. 2 показаны расчетные кривые при изменении параметра взаимодействия лейкоцитов и эритроцитов при неизменном составе форменных элементов крови. Данный вариант, по всей видимости,

может быть реализован в случае целенаправленного воздействия на белые клетки крови. Такие ситуации могут возникать при аллергии, а также искусственно моделироваться изменением активности лейкоцитов при химическом или физическом воздействии на них [4].

Таким образом, предложенная нами базовая модель поведения крови как активной коллоидной системы, учитывающая процессы агрегации-деагрегации эритроцитов и взаимодействия полученных структур с лейкоцитами, качественно описывает направления изменения показателя СОЭ, наблюдаемые в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чижевский А.Л. Биофизические механизмы реакции оседания эритроцитов. Новосибирск, 1980.
2. Fabry T.L. // Blood. 1987. 70. N 5. P. 1572.
3. Kuo C.D., Bai J.J., Chang I.T., Wang J.H., Chien S. // J. Biomech. Eng. 1988. 110. N 4. P. 392.
4. Воейков В.Л., Гурфинкель Ю.И., Дмитриев А.Ю., Кондаков С.Э. // Докл. РАН. 1998. 359. № 5. С. 686.
5. Берчану Шм. Клиническая гематология. Бухарест, 1985.
6. Kindzelskii A.L., Zhou M.-J., Haugland R.P., Boxer L.A., Petty H.A. // Biophys. J. 1998. 74. N 1. P. 90.
7. Fahraeus R. // Acta Med. Scand. 1958. 161. P. 151.
8. Руководство по гематологии / Под. ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М., 2005.
9. Фок М.В., Зарицкий А.Р., Прокопенко Г.А., Лобченко И.М. // ЖОБ. 1994. 55. № 1. С. 84.

Поступила в редакцию 24.11.07

BLOOD SEDIMENTATION PROCESSES AS A MODEL OF ACTIVE COLLOIDAL SYSTEM

S.E. Kondakov, M.Ya. Melnikov, A.A. Tokarev

(Division of Chemical Kinetic)

The computer simulation of blood cell sedimentation with the approximation that different types of cells interact during the process. The correlation between WBC amount and erythrocyte sedimentation rate, practically observed, on the first time in the calculation model was shown.