

УДК 53.047:577.38:519.71

ЭФФЕКТ КВАЗИЛОКАЛЬНОСТИ В АКТИВНЫХ СРЕДАХВ. И. Лубашевский¹

В работе рассматривается проблема саморегуляции живой ткани, как пример общих явлений самоорганизации при адаптации и функционировании активных иерархических систем различной природы, в которых отсутствует единый центр управления. Развивается модель саморегуляции живой ткани, включающая в себя два аспекта. Первый – иерархически организованная самообработка информации, реализующаяся через законы сохранения вещества в потоках крови. Второй – механизм реакции отдельных сосудов на соответствующую долю информации, выражаемой величиной концентрации активатора в крови. Показано, что необходимое свойство процесса саморегуляции – локальность реакции живой ткани на внешнее воздействие, является, главным образом, следствием иерархической системы кровеносных сосудов и реализуется при достаточно общем виде зависимости реакции сосудов на величину концентрации активаторов.

1. Жизнедеятельность сложно организованных биологических систем сопровождается непрерывным потреблением продуктов питания, необходимых для поддержания и функционирования их элементов. В основном, эти продукты питания поступают в систему централизованным образом и до того, как они достигнут каждого элемента, их поток многократно ветвится в многоуровневой, иерархической транспортной сети. При этом

¹Московский институт радиотехники, электроники и автоматики, пр. Вернадского, 78, Москва 119454, Россия; Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, ул. Вавилова, 38, Москва 119991, Россия.

задачей транспортной сети является поставка только такого количества продуктов, которое необходимо для успешного функционирования данного элемента в изменяющихся условиях. Именно в этом и заключается суть процесса саморегуляции, механизм которой до сих пор однозначно не ясен. Дело в том, что во многих подобных системах отсутствует единый центр управления, который мог бы отвечать за распределение продуктов питания, поэтому фундаментальным вопросом является способ реализации этого распределения на основе каких-либо процессов самоорганизации при кооперативном взаимодействии всех элементов транспортной сети.

Приведем конкретный пример рассматриваемого процесса, которым является саморегуляция живой ткани. Через кровеносную сеть сосудов клетки снабжаются питательными веществами, кислородом, и освобождаются от продуктов жизнедеятельности, также кровь регулирует температуру ткани. Иными словами, при недостатке продуктов питания или при возникновении критических условий для какого-либо элемента ткани именно при помощи локального изменения потоков крови достигается нормализация функционирования (см., например, [1]). В частности, при локальном нагреве ткани величина кровотока в области нагрева может возрасти десятикратно, а в остальных областях увеличение кровотока будет не столь значительным [2]. Следует отметить, что процесс кооперативной саморегуляции, т.е. саморегуляции без единого центра управления, играет ключевую роль при формировании, эволюции и адаптации не только в живых организмах, но и в широком классе экологических [3–6], экономических [7–9], социальных и технологических [10–12] систем.

В работах [13–16] была сформулирована идея механизма кооперативной саморегуляции и обнаружено существование так называемой идеальной саморегуляции. Последнее означает, что существуют *в принципе* такие закономерности в реакции системы на изменения внешних условий, что ее транспортная сеть способна контролировать состояния элементов идеально, т.е. доставлять продукты питания в таком количестве и туда, где это требуется, не возмущая жизнедеятельность соседних элементов.

Предложенный механизм саморегуляции включает в себя две компоненты. Первая – самообработка информации о состоянии системы, которая основывается на законах сохранения потоков вещества по транспортной сети. Вторая – модель реакции отдельных элементов транспортной сети на соответствующую долю информации. Конкретизация такого механизма для саморегуляции живой ткани будет дана ниже. К сожалению, модель идеальной саморегуляции требует таких свойств реакции элементов транспортной сети, которые не реализуемы в реальных системах. Изучению процесса саморегуляции

в активных иерархических системах, у которых транспортная сеть не является идеальной, и посвящена данная работа. В ней представлена модель периферийной кровеносной сети, по которой распределение кровотока описывается законами гидродинамики, а реакция сосудов на изменение состояния живой ткани основывается на увеличении в крови концентрации специальных химических веществ – активаторов (детальное описание такого механизма реакции и его обоснование приведено в [17]). Целью данной работы является демонстрация того факта, что идеальность реакции сосудов живой ткани не является необходимым условием для локализации отклика системы в области непосредственного воздействия.

2. *Модель живой ткани и ее пространственной организации.* Рассматриваемая пространственная организация живой ткани основывается на следующих допущениях. Индивидуальная топологическая структура артериального и венозного русел имеет вид дерева – графу без циклов. Ветвление сосудов является симметричным, т.е. характерные параметры, например, более мелких артерий, полученных при ветвлении более крупной артерии, являются одинаковыми. Сосуды каждого уровня иерархии распределяются равномерно в рассматриваемой области живой ткани. Кроме того, артериальное и венозное русла *формально* считаются зеркальным отражением друг друга по свойствам и состоянию соответствующих артерий и вен. Тем самым давление в крови на уровне капилляров (наименьших сосудов этих русел) – т.е. давление на выходе из артериального русла и на входе в венозное русло – является постоянной величиной. Это допущение принято для упрощения математического описания, но дает адекватный результат для реальной кровеносной системы [17]. На рис. 1 схематично представлена принятая модель системы кровеносных сосудов и их иерархическое описание.

Кровоток по сети сосудов $\{v\}$, изображенной на рис. 1, описывается следующим набором переменных. Кровоток через вену v уровня n характеризуется его интенсивностью J_v (поток крови) и концентрацией активатора θ_v . Состояние данной вены задается ее гидродинамическим сопротивлением $R_n(\theta_v)$ как функции величины θ_v . Возникновение этой зависимости является следствием, а ее вид – математическим описанием процесса локальной саморегуляции живой ткани на уровне отдельного сосуда.

Распределение кровотока по сети вен контролируется давлениями $\{P_k\}$ в ее узлах $\{k\}$ слияния вен. А именно, интенсивность кровотока J_v в вене v связана с давлением крови на ее входе P_{in} и выходе P_{out} законом Пуазейля

$$J_v R_n(\theta_v) = P_{in} - P_{out}. \quad (1)$$

В узлах $\{k\}$ выполняется закон сохранения крови и вещества активатора

$$J_{in,1} + J_{in,2} = J_{out}, \quad (2)$$

$$J_{in,1}\theta_{in,1} + J_{in,2}\theta_{in,2} = J_{out}\theta_{out}. \quad (3)$$

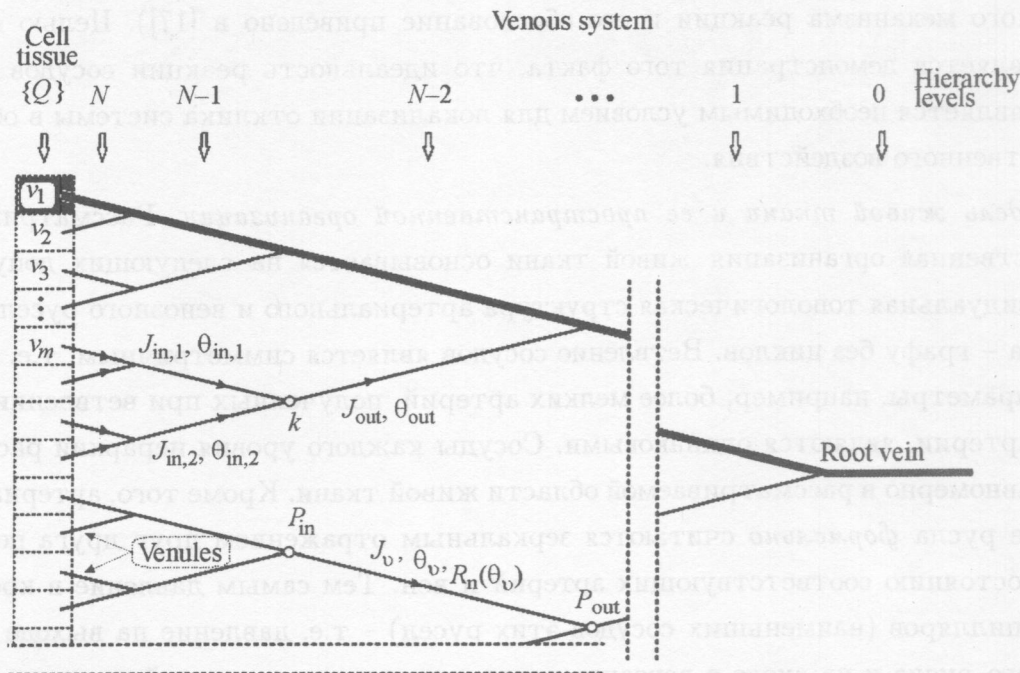


Рис. 1. Модель иерархической структуры кровеносной системы (венозного русла) живой ткани.

Данные уравнения также проиллюстрированы на рис. 1. Уравнения (1)–(3) дополняются “граничными” условиями. Давление на входах в вены последнего уровня N (венулах) считается заданной и постоянной величиной P , а давление на выходе вены нулевого уровня (корневой вены) полагается равной нулю:

$$P_{in|v_N} = P, \quad P_{out|v_0} = 0. \quad (4)$$

Саморегуляция живой ткани осуществляется через изменение гидродинамического сопротивления $\{R_n(\theta_v)\}$ сосудов (увеличение или уменьшение их диаметра) в зависимости от концентрации активатора в крови $\{\theta_v\}$ в этих сосудах.

Будем использовать следующую зависимость

$$R_n(\theta_v) = R_{0,n} \cdot \phi(\theta_v), \quad (5)$$

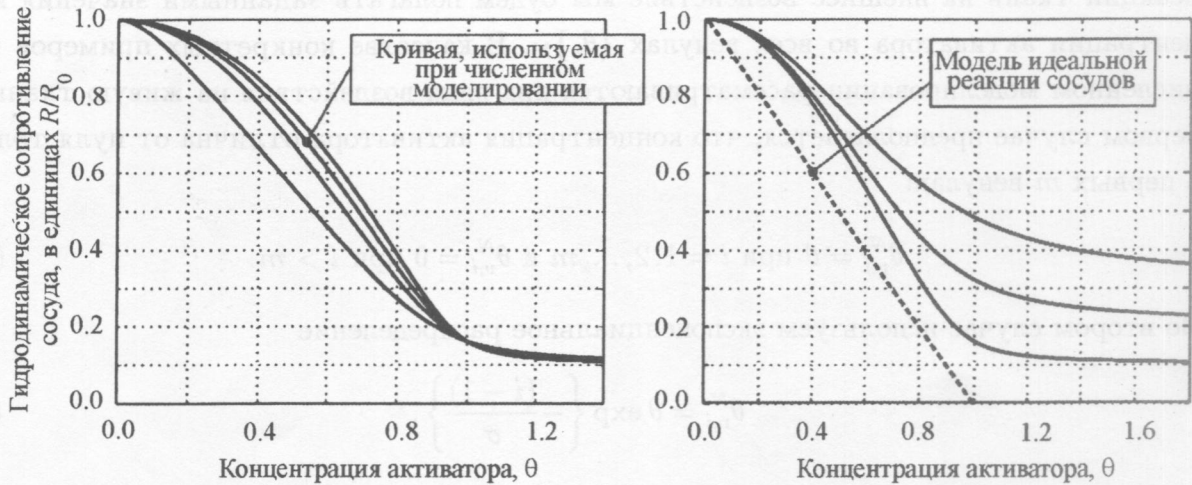


Рис. 2. Виды зависимости гидродинамического сопротивления сосуда от концентрации активатора в крови, протекающей через данный сосуд. На левом графике изображены возможные варианты зависимости $R(\theta)$ при различной интенсивности реакции сосуда на увеличение концентрации активатора. На правом графике изображены возможные варианты этой зависимости при различных уровнях максимального расширения сосуда.

где $R_{0,n}$ – гидродинамическое сопротивление сосудов уровня n при нормальных условиях функционирования живой ткани, а функция $\phi(\theta_v)$, описывающая реакцию сосуда v , полагается для простоты одинаковой для всех сосудов. Зависимость гидродинамического сопротивления $R_{0,n}$ сосудов от уровня иерархии n при нормальных условиях задается, исходя из факта, что перепад давления по руслам периферийной кровеносной системы распределяется относительно равномерно по всем уровням иерархии [1]. Учитывая эту особенность, будем использовать следующую зависимость

$$R_{0,n} = (2\zeta)^n R_{0,n=0}, \quad (6)$$

где параметр $\zeta \approx 1$ характеризует относительную меру вклада больших и малых сосудов в общее сопротивление венозного русла. В работе [17] построено семейство возможных зависимостей $\phi(\theta_v)$, вид которых проиллюстрирован на рис. 2 для различных значений параметров. Конкретная зависимость, использованная в представленных исследованиях при численном моделировании, отмечена на данном рисунке. Пунктирной линией показана данная зависимость при идеальной реакции сосудов.

В силу малой скорости движения крови в капиллярах и проницаемости их стенок концентрация активатора θ_v в венах совпадает с концентрацией активатора в клеточной

ткани в окрестности капилляров. В рамках рассматриваемой проблемы локализации реакции ткани на внешнее воздействие мы будем полагать заданными значения концентрации активатора во всех венах $\{\theta_v\}_N$. В качестве конкретных примеров при численном моделировании рассматриваются два вида воздействия на живую ткань. В первом случае предполагается, что концентрация активатора отлична от нуля только в первых m венах:

$$\theta_{v,i}^N = \theta \text{ при } i = 1, 2, \dots, m \text{ и } \theta_{v,i}^N = 0 \text{ при } i > m. \quad (7a)$$

Во втором случае используем экспоненциальное распределение

$$\theta_{v,i}^N = \theta \exp \left\{ -\frac{(i-1)}{\sigma} \right\}, \quad (7b)$$

где параметр σ характеризует размер области воздействия. Соотношения (7) являются вторым “граничным” условием для системы уравнений (1)–(3).

В данных терминах исследование эффекта локализации реакции живой ткани на внешнее воздействие сводится к анализу распределения интенсивности кровотока по совокупности венул $\{J_v\}$.

3. Результаты численного моделирования. Результаты моделирования реакции системы в ситуации, когда концентрация активатора локализована в некоторой области (7a), показана на рис. 3. В частности, левый столбец представляет зависимость интенсивности кровотока J_1 в венуле v_1 от концентрации активатора θ в этой же венуле. Используемые значения параметров системы указаны непосредственно на графиках и в их подписях. В каждом из графиков меняется один из трёх параметров – ζ, N, m . Параметр N отвечает за количество уровней иерархии, а m – за количество венул, в которых концентрация активатора отлична от нуля. Как уже отмечалось ранее, параметр ζ определяет относительную меру вклада больших и малых сосудов в общее сопротивление венозного русла. При $\zeta = 1$ вклад малых и больших сосудов является равновеликим. При $\zeta < 1$ доминируют большие сосуды, в то время как при $\zeta > 1$ доминируют малые сосуды. Как видно из приведенных графиков, полученные зависимости роста интенсивности кровотока от концентрации активатора характеризуются общим начальным участком, и только область насыщения этой зависимости чувствительна к конкретным значениям параметров ζ, N, m . Это позволяет нам утверждать, что в области интенсивного роста кровотока при увеличении концентрации активатора основную роль играет только иерархическая структура кровеносной системы. Правый столбец на рис. 3 представляет зависимость интенсивности кровотока J_i в венуле v_i от индекса

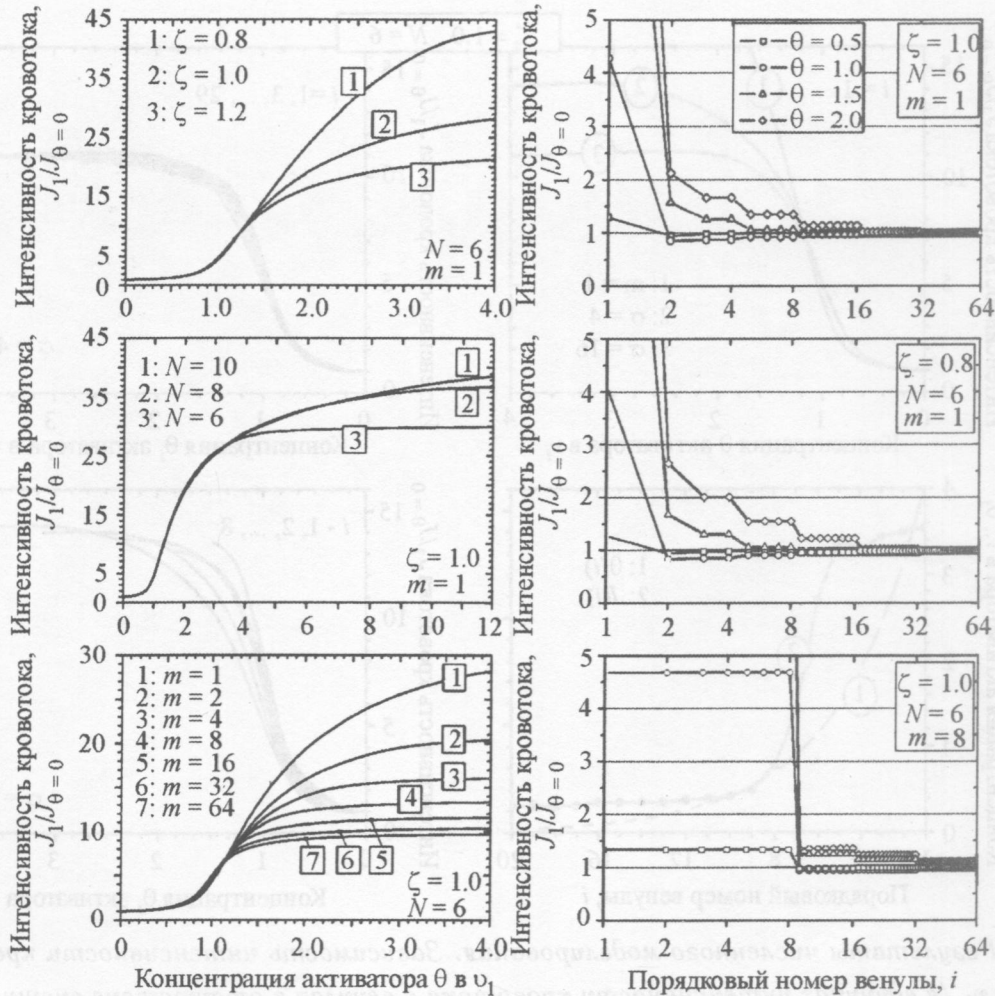


Рис. 3. Результаты численного моделирования. Зависимость интенсивности кровотока J_1 в венуле v_1 (в единицах интенсивности кровотока в венулах в отсутствие внешнего воздействия, $J_{\theta=0}$) от концентрации активатора в той же венуле (слева) и распределение интенсивности кровотока (в единицах $J_{\theta=0}$) по совокупности венул (справа).

i , т.е. фактически описывает распределение плотности кровотока по живой ткани вне области непосредственного воздействия. На графиках наглядно показано, что увеличение кровотока вне зон прямого воздействия мало по сравнению с кровотоком в области воздействия.

Результаты расчетов для гладкого распределения (7b) активатора по живой ткани продемонстрированы на рис. 4. Левый верхний фрагмент изображает зависимость ин-

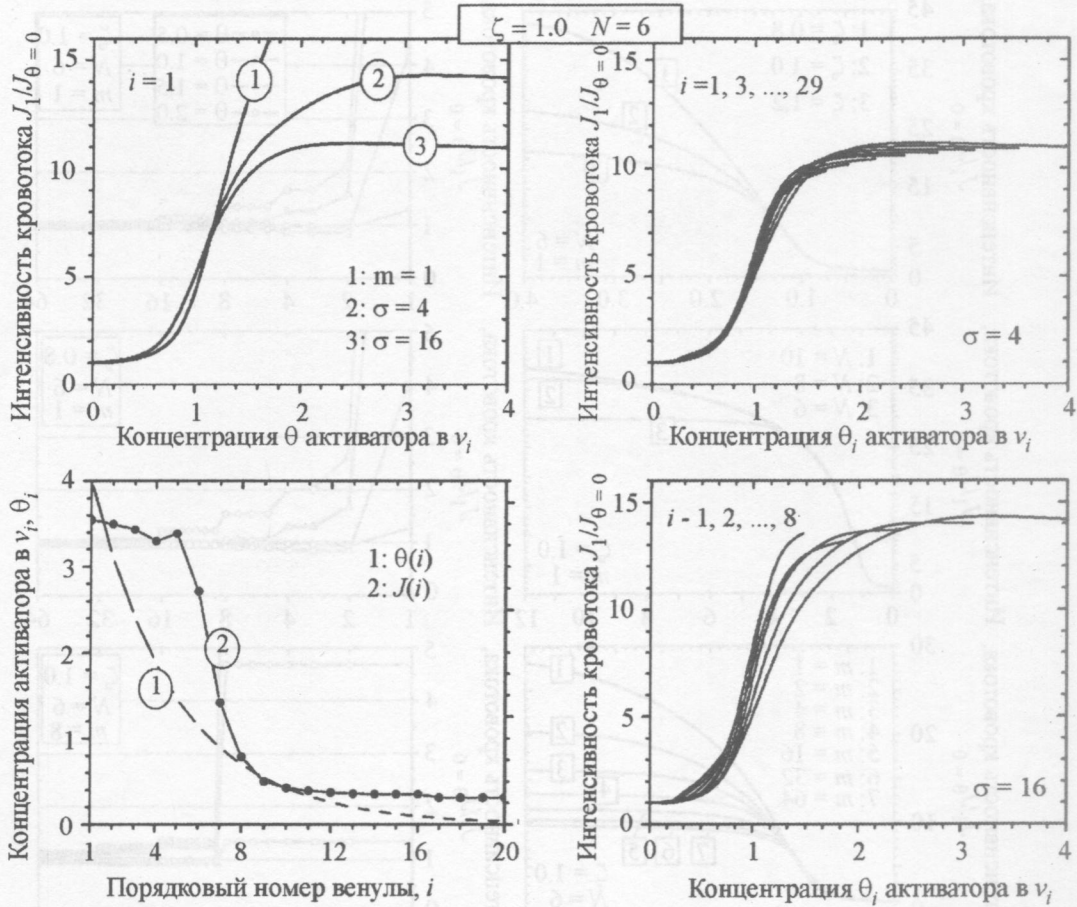


Рис. 4. Результаты численного моделирования. Зависимость интенсивности кровотока J_1 в венуле v_1 (в единицах интенсивности кровотока в венулах в отсутствие внешнего воздействия, $J_{\theta=0}$) от концентрации активатора в той же венуле (вверху слева). Зависимость интенсивности кровотока J_i в венуле v_i (в единицах интенсивности кровотока в венулах в отсутствие внешнего воздействия, $J_{\theta=0}$) от концентрации активатора в тех же венулах (справа). Наглядное проявление эффекта нелокальности (внизу слева).

тенсивности кровотока J_1 в венуле v_1 от концентрации активатора в той же венуле (кривые 2 и 3) в сравнении с предыдущими результатами (кривая 1). Видно, что в области интенсивного роста кровотока при увеличении концентрации активатора зависимость оказывается снова достаточно универсальной. Справа представлены семейства зависимостей интенсивности кровотока J_i в венуле v_i от концентрации активатора в этой же венуле. Изображение на правом верхнем графике отвечает ситуации, когда размер

области воздействия велик по сравнению с размером вены. Сопоставление с данными левого верхнего фрагмента позволяет нам утверждать, что в этом случае локальность достаточно значительна – во всех венах зависимость кровотока от локального значения концентрации активатора описывается фактически одной и той же функцией. Изображение на правом нижнем фрагменте отвечает ситуации, когда размер области воздействия сравним с размером вены. В этом случае зависимость интенсивности кровотока от концентрации активатора имеет универсальность только приближенно в рамках 20% точности. Изображение на левом нижнем фрагменте иллюстрирует суть последнего эффекта. При малом размере области воздействия имеют место эффекты нелокальности, которые могут даже изменить монотонность распределения кровотока по венам, хотя вклад нелокальных эффектов не слишком значителен. Тем самым, в общем случае можно говорить о квазилокальности реакции живой ткани.

4. *Заключение.* В качестве характерного примера функционирования и адаптации активных иерархических систем рассматривалась живая ткань высокоразвитых организмов. В живой ткани процесс жизнедеятельности ее клеток контролируется и поддерживается переносом необходимых для этого биологических компонентов в крови через разветвленную систему сосудов. В работе рассматривалась проблема реализации процесса саморегуляции живой ткани, в результате которого вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности клеток живой ткани, поставляются в нужном количестве и в нужную область организма. При этом возмущение кровотока в соседних областях должно быть минимальным.

В работе была представлена модель, которая обеспечивает такую саморегуляцию в отсутствие управляющего центра. Ее основными составляющими являются, во-первых, процесс иерархической самообработки информации на основе законов сохранения вещества в потоках крови через иерархическую систему кровеносных сосудов. Во-вторых, механизм реакции отдельных сосудов на соответствующую долю информации, которая количественно выражается в величине концентрации активаторов – веществ, выделяющихся клетками ткани при приближении их состояний к критическим условиям.

Принципиально новым результатом, полученным в работе, является обнаружение того факта, что локальность, точнее, квазилокальность реакции живой ткани на воздействие реализуется при достаточно общей зависимости реакции сосудов на концентрацию активаторов. Ранее предполагалось, что для реализации такой локальности требуется определенная идеальность зависимости реакции сосудов, которая не может быть реализована в реальных системах. Полученные результаты показывают, что в

действительности квазилокальность реакции живой ткани является прямым следствием иерархичности структуры кровеносной системы.

Данная работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ N 06-01-04005, 09-01-00736 и DFG GZ: MA 1508/8-1.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*, 11-th Edition (Elsevier Inc., Philadelphia, 2006).
- [2] C. W. Song, A. Lokshina, I. G. Rhee, M. Patten, and S.H.Levitt, *IEEE Trans. Biom. Eng.* **BME-31**(1), 9 (1984).
- [3] R. Mitchell, *Nature* **230**, 257 (1971).
- [4] L. R. Taylor and R. A. Taylor, *Nature* **265**, 415 (1977).
- [5] R. V. O'Neill, D.L. de Angelis, J. B. Waide, and T. F. H. Allen (Eds.), *A Hierarchical Concept of Ecosystems* (Princeton University Press, Princeton, 1986).
- [6] B. D. Fath and B. C. Patten, *Ecosystems* **2**, 167 (1999).
- [7] A. Ogus, *Oxford Journal of Legal Studies* **15**, 97 (1995).
- [8] P. Utting, *Rethinking Business Regulations: From Self-Regulation to Social Control* (UNRISD, Geneva, 2005), p. 15.
- [9] R. M. May, S. A. Levin, and G. Sugihara, *Nature* **451**, 893 (2008).
- [10] R. Albert and A.-L. Barabási, *Rev. Mod. Phys.* **74**, 47 (2002).
- [11] M. E. J. Newman, *SIAM Rev.* **45**, 167 (2003).
- [12] S. Boccaletta, V. Latorab, Y. Morenod, M. Chavezf, and D.-U. Hwanga, *Phys. Rep.* **424**, 175 (2006).
- [13] И. А. Лубашевский, В. В. Гайфийчук, Доклады РАН **351**, 611 (1996).
- [14] И. А. Лубашевский, В. В. Гафийчук, Ю.Л. Климонтович, *Мат. Модел.* **9**, вып. 5, 3 (1997).
- [15] V. V. Gafiyuchuk and I. A. Lubashevsky, *Mathematical Description of Heat Transfer in Living Tissue* (VNTL Publishers, Lviv, 1999), 243 p.
- [16] I. A. Lubashevsky and V. V. Gafiyuchuk, *SIAM, J. Appl. Math.* **60**, 633 (2000).
- [17] W. Lubashevsky, I. Lubashevsky, R. Mahnke, e-print arXiv:0812.0157 [nlin.AO].

Учреждение Российской академии наук

Институт общей физики

им. А.М. Прохорова

Поступила в редакцию 24 марта 2009 г.