

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ზვიად ღურწკაია

კაპილარულ სისტემაში წყლისა და ნივთიერებათა
ცვლის პროცესების მათემატიკური მოდელები და
მათი მართვის ალგორითმები

05.13.16-გამოთვლითი ტექნიკის, მათემატიკური
მოდელების და მათემატიკური მეთოდების
გამოყენება სამეცნიერო კვლევებში

ტექნიკის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: - ტექნიკის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი
რაულ კუპრავა

თბილისი¹
2006 წელი

¹ Guyton A. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules, Circulat, Res., 12, 399 (1963)

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

საკითხის აქტუალობა.

თავი I

ლიტერატურის მიმოხილვა.

თავი II

მიმოცვლითი პროცესების ფიზიოლოგიური მექანიზმები.

თავი III

3.1 წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის სამკომპარტმენტოანი მოდელი.

3.2 სისტემის მდგრადობის შესწავლა.

3.3 სისტემის მართვადობის შესწავლა.

3.4 სისტემის დაკვირვებადობის განსაზღვრა.

თავი IV

4.1 წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის ოტხკომპარტმენტოანი მოდელი.

4.2 სისტემის მდგრადობის შესწავლა.

4.3 სისტემის მართვადობის შესწავლა.

4.4 სისტემის დაკვირვებადობის შესწავლა.

თავი V

პლაზმის ოსმოსური წნევის ცვლილება ცილის სხვადასხვა კონცენტრაციის პირობებში.

თავი VI

შედგენილი მოდელების ადექვატურობის შესწავლა ფიზიოლოგიურ პირობებში.

თავი VII

შედგენილი მოდელების ადექვატურობის შესწავლა სხვადასხვა

პათოლოგიური მდგომარეობისას.

7.1 გულის უკმარისობა.

7.2 არტერიული ჰიპერტენზია.

7.3. გაუწყლოვნება.

თავი VIII

მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურის საძიებელი.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

საკითხის აქტუალობა

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები მსოფლიოს ყველა ქვეყნის ჯანდაცვის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. მიუხედავად იმისა რომ დღეისათვის მოწოდებულია ამ ნოზოლოგიების სამკურნალოდ სხვადასხვა მედიკამენტოზური და არამედიკამენტოზური მკურნალობის მეთოდები კვლავ მაღალია მათ მიერ გამოწვეული სიკვდილობა და ინვალიდიზაცია [1, 3, 5].

ყოველივე ამის გამო დღის წესრიგში დადგა გულ-სისხლძარღვთა დაავადების სამკურნალოდ პრინციპულად ახალი მიდგომების მიების საკითხი. აქტუალური გახდა ამ სისტემის ტერმინალურ ნაწილში (კაპილარებში) მიმდინარე პროცესების უკეთ შესწავლა [3, 4].

სისხლის მიმოქცევის სისტემის ტერმინალური ნაწილი, ანუ მიკროსისხლძარღვები ნაკლებად არის შესწავლილი. ამის მიზეზად ის გვევლინება, რომ ასეთი კალიბრის სისხლძარღვების მცირე ზომები, საშუალებას არ ამლევს მკვლევარებს ღრმად ჩაწვდნენ მათში მიმდინარე პროცესებს. მიკროსისხლძარღვების მცირე ზომებიდან გამომდინარე მათი ექსპერიმენტული შესწავლა ძალიან გართულებულია და სისხლის მიმოქცევის ტერმინალური ნაწილის შესასწავლად ძირითადად მათემატიკური მოდელირების მეთოდებს იყენებენ. კაპილარულ სისტემაში მიმდინარე პროცესების არღწერის მიზნით შექმნილმა მოდელებმა მკვლევარები დიდ წარმატებამდე ვერ მიიყვანა [9, 26]. ხშირად მოდელის მიერ განსაზღვრული და ექსპერიმენტით მიღებული მონაცემები ერთმანეთისაგან საგრძნობლად განსხვავდება. ყოველივე ზემოთქმულიდან

გამომდინარე ახალი მოდელის შექმნის მცდელობა, რომელშიც განსხვავებული მიდგომები იქნება გამოყენებული, დიდ ინტერესს იძენს.

დღეისათვის არსებული ცოდნა, კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია რეაბსორბციის შესახებ, დამყარებულია სტარლინგის მოსაზრებაზე იმის შესახებ, რომ კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესებს მართავს უჯრედშორის სივრცესა და კაპილარის სანათურში ოსმოსური და ჰიდროსტატიკური წნევათა თანაფარდობა. სტარლინგის მოდელში ჩათვლილია, რომ ოსმოსური წნევის განმაპირობებელი ცილის კონცენტრაცია უჯრედშორის სივრცეში ყველგან ერთნაირია. დღეისათვის კი ცნობილია, რომ ცილის კონცენტრაციები კაპილარის არტერიულ და ვენურ ბოლოში მნიშვნელოვნად განსხვავებულია [7, 26].

ნაშრომის მიზანს შეადგენს, კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესის მათემატიკური მოდელების შექმნა, რომლებშიც სტარლინგის მოდელისაგან განსხვავებული მიდგომები იქნება გათვალისწინებული, მართვის თეორიაში კარგად ცნობილი მდგომარეობის სივრცის მეთოდისა და კომპარტმენტული მოდელირების გამოყენებით [2].

აღნიშნული მოდელები მკვლევარებს საშუალებას მისცემს, დააკვირდნენ ტერმინალურ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესს სხვადასხვა პირობებში. (ჰიპერვოლემია, ჰიპერთერმია, გაუწყლოვნება, ჰიპოალბუმემია, გულის უკმარისობა, ატმოსფერული წნევის ცვლილება, და სხვ.). მოდელების საშუალებით შესაძლებელია დავაკვირდეთ კაპილარულ სისტემაში წყლის ცვლის პროცესებს გარკვეული სამკურნალო საშუალებების შეყვანისას, მათი ეფექტის გარკვეული პროგნოზირებით.

კვლევის მიზანი

წინამდებარე ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს სტარლინგის ჰიპოთეზაზე და პრინციპულად ახალ კონცეფციაზე დაფუძნებით, ადამიანის კაპილარულ სისტემაში მიმდინარე წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესების მათემატიკური მოდელების შედგენა და მათი მართვის ალგორითმების შესწავლა. მოდელების მიერ განსაზღვრული, ფიზიოლოგიური პარამეტრების შეფასება სხვადასხვა საწყისი პირობების შემთხვევაში.

კვლევის ამოცანები

ზემოთ აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენ მიერ დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

- ➔ წყლის ფილტრაცია რეაბსორბციის სამკომპარტმენტიანი მოდელის შედგენა, რომელიც დაფუძნებულია სტარლინგის ჰიპოთეზაზე და გამოყენებულია განსხვავებული მიდგომები.
- ➔ წყლის ფილტრაცია რეაბსორბციის ოთხკომპარტმენტიანი მოდელის შედგენა, რომელშიც სტარლინგის მოდელისაგან პრინციპულად განსხვავებული მიდგომებია გამოყენებული.
- ➔ შედგენილი მოდელების ადექვატურობის შესწავლა ფიზიოლოგიურ პირობებში
- ➔ მოდელების ადექვატურობის შესწავლა გულის უკმარისობის პირობებში, აგრეთვე გულის უკმარისობის სამკურნალოდ გარკვეული მედიკამენტოზური საშუალებების გამოყენებისას.
- ➔ მოდელების ადექვატურობის შესწავლა არტერიული ჰიპერტენზიის პირობებში
- ➔ მოდელების ადექვატურობის შესწავლა გაუწყლოვნების პირობებში.

მეცნიერული სიახლე

- ➔ სტარლინგის ჰიპოთეზის საფუძველზე, შედგენილია კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის მათემატიკური მოდელი (სამკომპარტმენტიანი მოდელი), რომელშიც გამოყენებულია გარკვეული განსხვავებული მიდგომები. შესწავლილია მისი ადექვატურობა და მართვის ალგორითმები.
- ➔ სტარლინგის ჰიპოთეზისაგან პრინციპულად განსხვავებულ კონცეფციაზე დაფუძნებით, შედგენილია კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის მათემატიკური მოდელი, (ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი), შესწავლილია მისი ადექვატურობა და მართვის ალგორითმები.

დადგენილია, რომ შედგენილი მოდელების საშუალებით შესაძლებელია წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის ადექვატური მათემატიკური მოდელირება სხვადასხვა პირობებში და აგრეთვე თერაპიული ღონისძიებების ეფექტურობის გარკვეული პროგნოზირება. შესწავლილია და დასაბუთებულია შექმნილი მოდელების საშუალებით პროგნოზირების მეთოდოლოგიური საფუძვლები.

ნაშრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა

ნაშრომის პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს ის რომ შედგენილია წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის მათემატიკური მოდელები, რომლებშიც აქამდე არსებული მოდელებისაგან განსხვავებული მიდგომებია გამოყენებული. აღსანიშნავია ის ფაქტი რომ, მოდელებში გათვალისწინებულია სწორედ ის პარამეტრები, რომელთა მართვა ორგანიზმში, შესაძლებელია მკვლევარის მიერ გარედან, სხვადასხვა სამკურნალო ჩარევებით.

აღნიშნული მოდელები მკვლევარებს საშუალებას მისცემს, დააკვირდნენ ტერმინალურ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესს სხვადასხვა ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მდგომარეობისას (ჰიპერვოლემია, ჰიპერთერმია, გაუწყლოვნება, ჰიპოალბუნემია, გულის უკმარისობა, ატმოსფერული წნევის ცვლილება, სამკურნალო საშუალებების შეყვანა და სხვ.). განსაზღვრონ შეშუპებისა და გაუწყლოვნების ჩამოყალიბების პირობები.

მოდელის გამოყენება შესაძლებელია სმედიცინო პრაქტიკაში და მედიკო-ბიოლოგიურ კვლევებში გარკვეული მედიკამენტოზური საშუალების ორგანიზმში შეყვანისას (ცილოვანი პრეპარატები, შარდმდენები და სხვ), კაპილარულ სისტემაში მათ მიერ გამოწვეული დოზადამოკიდებული ეფექტების პროგნოზირებისათვის, რაც განსაკუთრებით დიდ ინტერესს იძენს გულის ქრონიკული უკმარისობით შეპყრობილი პაციენტების მკურნალობისას.

კვლევის მეთოდები

კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის მოდელები შედგენილია მართვის თეორიაში კარგად ცნობილი მდგომარეობის სივრცის მეთოდისა და კომპარტმენტული მოდელირების გამოყენებით. მოდელების კომპიუტერული ვერსიები

შედგენილია კომპიუტერულ პროგრამა Matlab-is (simulink 4) გარემოში. მოდელების მდგრადობა, დაკვირვებადობა და მართვადობა შესწავლილია matlab 6.5 გარემოში.

თ ა ვ ი I

ლიტერატურის მიმოხილვა

მიკროსისხლძარღვების სისტემა რთული აგებულებით ხასიათდება. მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ბოლომდე გაშიფრული არ არის არა მარტო მათში მომდინარე პროცესები და მათი მექანიზმები, არამედ მათი აგებულების გარკვეული დეტალებიც. აღსანიშნავია ის გარემოებაც, რომ კაპილარული სისტემის აგებულება ერთი და იგივე ქსოვილის სხვადასხვა უბანში მნიშვნელოვანი განსხვავებებით ხასიათდება [9, 26].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე მიკროსისხლძარღვების სისტემის ადექვატური მათემატიკური მოდელის შედგენა რთულ პრობლემას წარმოადგენს. კაპილარული სისტემის აგებულების მრავალფეროვნებით, შესაძლებელია ნაწილობრივ აიხსნას ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა მკვლევარის მიერ შედგენილი მათემატიკური მოდელის მიერ განსაზღვრული და ცდით დადგენილი მონაცემები მნიშვნელოვანი განსხვავებებით ხასიათდება [8, 26].

მიკროსისხლძარღვების შესწავლა ექსპერიმენტალური მეთოდებით ძალიან რთულია. კაპილარების მცირე ზომები მკვლევარებს საშუალებას არ აძლევს ღრმად ჩაწვდნენ მათში მიმდინარე პროცესებს [1, 9].

იმისათვის, რომ მიეღოთ წარმოდგენა კაპილარებში, არტერიოლებში და შემკრებ ვენულებში წნევის ციფრების შესახებ, ჩატარებული იყო უამრავი ცდა სხვადასხვა დიამეტრის სისხლძარღვებისათვის. მიღებული შედეგები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან. ეს შეიძლება სხვადასხვა მიზეზით იყოს განპირობებული. მიკროსისხლძარღვებში სისხლის მოძრაობის მახასიათებლების პირდაპირი გაზომვა ძალიან ძნელია არა მხოლოდ იმის გამო, რომ შესასწავლი სისხლძარღვების ზომები ძალიან მცირეა. ეს სისხლძარღვები ძალზედ მგრძნობიარენი არიან მექანიკური გაღიზიანების მიმართ და ამიტომ ნებისმიერი ქირურგიული პროცედურები, (მათში

ნემსების შეყვანა წნევის გასაზომად, მიკროსკოპის მაგიდაზე ქსოვილების ფიქსაცია) არტეფაქტების შესაძლო მიზეზად გვევლინება. ასეთი სირთულეები აიძულებს მკვლევარებს იმის მაგივრად, რომ საქმე გვექონდეს ფიზიოლოგიურ ობიექტებთან, მიმართონ მიკროსისხლძარღვების სისტემის მათემატიკურ მოდელირებას [1, 7].

აღსანიშნავია ისიც, რომ წნევა მიკროსისხლძარღვებში განუწყვეტლივ და მნიშვნელოვნად იცვლება. მათში სისხლის მოძრაობაზე დაკვირვებისას ყველაზე მეტად გვაოცებს ის, რომ დროის ნებისმიერ მომენტში სისხლძარღვების 1/4-ში სისხლის ნაკადი ან შეჩერებულია ან შენელებული.

მიკროსისხლძარღვების გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ ერთნაირი ზომის სისხლძარღვებში წნევა ჩვეულებრივ განსხვავებულია. ამასთან განსხვავება შეიძლება $(0,26-0,33) \cdot 10^4 \cdot M^{-2}$ (20-25 მმ. ვწყ.სვ.ს)-ს აღწევდეს. ასეთი განსხვავება ხანმოკლე წნევის ბიძგების შედეგს არ წარმოადგენს და დაახლოებით 2-3 წთ-ის განმავლობაში უცვლელია. წნევის მნიშვნელობათა დიაპაზონი მსხვილ არტერიოლებში უფრო ფართოა, მაგრამ წნევის ყველაზე დიდი ვარდნა პრეკაპილარებზე მოდის (მთელი წნევის ვარდნის 70%-ს შეადგენს) [26].

ჩატარებულ იქნა ექსპერიმენტი, რომლის დროსაც მიკროსისხლძარღვების წნევას იკვლევდნენ მაღალი და დაბალი არტერიული წნევისას. გამოვლინდა, რომ საკვლევ ცხოველებს ჰიპერტენზიით, აღენიშნებოდათ პრეკაპილარებში და წვრილ არტერიოლებში წნევის უფრო დიდი ვარდნა, ვიდრე ნორმალური არტერიული წნევისას, ჰიპოტენზიით კი ნაკლები. აღნიშნული ცხადყოფს, რომ ცენტრალური არტერიული წნევის ცვლილება კაპილარების წნევაზე უმნიშვნელოდ მოქმედებს და მათში წნევა ადგილობრივ ფაქტორებზეა დამოკიდებული [8, 26].

კაპილარებში გამოვლინდა წნევის ცვლილების 3 პერიოდი. I პერიოდი გულის შეკუმშვის ციკლს ემთხვევა. მისი ამპლიტუდა დაახლოებით (1-2) მმ.ვწყ.სვ.ს-ა. პრეკაპილარული სფინქტერის მოდუნებისას ის დაახლოებით ორჯერ იზრდება. II ტიპის წნევის ცვლილება არარეგულარულია და 10-15 წმ-ს გრძელდება. მისი ამპლიტუდა (3-5) მმ.ვწყ.სვ.ს-ს აღწევს. III პერიოდის ამპლიტუდა 10მმ.ვწყ.სვ.ს-ს აღწევს და 5-8წთ გრძელდება, რის შემდეგაც წნევა 2-3წთ-ის განმავლობაში საწყისს უბრუნდება.

მათემატიკური მოდელების შექმნის მცდელობამ, რომლებიც განსაზღვრავენ მიკროსისხლძარღვებში წნევის განაწილებას, მეცნიერები დიდი წარმატებისაკენ ვერ მიიყვანა. ეს ალბათ ორ ძირითად მიზეზთანაა დაკავშირებული. უპირველეს ყოვლისა ძნელია მოდელის მიერ განსაზღვრულ და ცდისას გაზომილ წნევის მნიშვნელობებს შორის შესაბამისობის დადგენა, რადგანაც უკანასკნელში წნევა მნიშვნელოვანი ცვლილებებით ხასიათდება. მეორე მიზეზი ალბათ ის გახლავთ, რომ ყველა მოდელში სისხლი განიხილება როგორც ერთგვაროვანი ნიუტონის სითხე და დინების პირობები პაუზელის. ამ დაშვებების მიღებით შექმნილი მოდელების მიხედვით წნევის მნიშვნელოვანი ვარდნა არა არტერიოლებში არამედ კაპილარებში უნდა ხდებოდეს, რაც წინააღმდეგობაში მოდის ექსპერიმენტით მიღებულ მონაცემებთან. თეორიის არასრულფასოვნება ალბათ სისხლის ბლანტი თვისებების იგნორირებაა, რომელიც თავს იჩენს მიკროსისხლძარღვებში.

პრაქტიკაში წნევას სისხლძარღვს შიგნით ზომავენ ატმოსფერულ წნევასთან მიმართებაში. შესაბამისად თვლიან, რომ წნევა სისხლძარღვს გარეთ ანუ უჯრედშორის სივრცეში ატმოსფერული წნევის ტოლია. უჯრედშორის სივრცეში წნევის გასაზომად გამოყენებული იყო სხვადასხვა მეთოდი და მიაჩნდათ, რომ ეს წნევა ატმოსფერულს უტოლდება, შემდეგ დაადგინეს რომ წნევა უჯრედშორის სივრცეში ატმოსფერულზე ნაკლებია და იმყოფება 0 დან -10მმ.ვწყ.სვ.ს.-ის ფარგლებში, მაგრამ გაზომვის თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით დადგინდა რომ წნევა უჯრედშორის სივრცეში 0_3 მმ.ვწყ.სვ.-ა,.

შემუშავებული იქნა უჯრედშორის სივრცეში წნევის გაზომვის ორი ძირითადი მეთოდი. მიზანშეწონილია მათი მოკლე აღწერა, რომ შეგვექმნას წარმოდგენა ასეთი ექსპერიმენტების შედეგების ინტერპრეტაციის სირთულეებზე.

პირველი მეთოდი შემდგომში მდგომარეობს: კანქვეშ შეაქვთ ფორებიანი მატერიალისაგან დამზადებული პატარა კაფსულა (დიამეტრით 1სმ) და ტოვებენ მას ქსოვილში დაახლოებით სამი კვირის განმავლობაში. ამ პერიოდში კაფსულის ზედაპირი იფარება შემაერთებული ქსოვილით, შიდა სივრცე კი ამოივსება სითხით. შემდეგ კაფსულის ცენტრში შეაქვთ ნემსი და მისი საშუალებით ზომავენ სითხის წნევას. როგორც წესი ის უარყოფითია.

ეს მეთოდი ეფუძვნება მოსაზრებას იმის შესახებ, რომ გაზომვის მომენტისათვის კაფსულის შიგთავსსა და მის შემომსაზღვრელ უჯრედშორის სივრცეს შორის მყარდება წონასწორობა და სითხის ოსმოსური წნევა უჯრედშორისი სივრცის ოსმოსური წნევის ტოლი ხდება. თუ ეს ასეა მაშინ ჰიდროსტატიული წნევა კაფსულაში და მის გარეთ ერთნაირი უნდა იყოს, მაგრამ კაფსულაში არსებული სითხის შემადგენლობა და სტრუქტურა და უჯრედშორისი სივრცის სტრუქტურა განსხვავებულია, ე.ი. მოსაზრება ოსმოსურ წნევათა ტოლობის შესახებ სადაოა.

მეორე მეთოდით წნევის გასაზომად უჯრედშორის სივრცეში შეაქვთ დახვეული ბამბა. ბამბას ისე ათავსებენ პოლიეთილენის მილში, რომ მისი დაახლოებით 1 სმ გამოდიოდეს მილის სანათურიდან. მეორე ბოლოს აერთებენ წნევის განმსაზღვრელ მოწყობილობასთან. მილს ავსებენ NaCl იზოტონური ხსნარით. მილი შეაქვთ ქსოვილში, ვარაუდობენ რომ ბამბის ბოჭკოები წვრილი არხების საშუალებით უზრუნველყოფენ ჰიდროსტატიულ კავშირს მილსა და უჯრედშორის სივრცეს შორის. ერთი საათის შემდეგ გასაზომი წნევა ასე თუ ისე სტაბილური ხდება. მიაჩნიათ, რომ ეს წნევა უჯრედშორისი სივრცის წნევას შეესაბამება. ამ მეთოდით გაზომილი წნევაც უარყოფითია.

არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ უჯრედშორის სივრცეში წნევის გასაზომად დღეისათვის მოწოდებული მეთოდები სინამდვილეში ზომავენ არა ჰიდროსტატიულ, არამედ ოსმოსურ წნევას. ჰიდროსტატიული წნევის გასაზომად აუცილებელია ზონდის გამოყენება, რომელიც შევსებული იქნება სითხით, რომელსაც გააჩნია ისეთივე კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა, როგორითაც ხასიათდება ქსოვილოვანი ზოლი, ამასთან ერთად ასეთი ზონდის ზომები ნაკლები უნდა იყოს ქსოვილებში სითხით შევსებული სივრცის მოცულობაზე.

ამგვარად უჯრედშორისი სივრცის წნევის გაზომვის დღეისათვის არსებული მეთოდებს გააჩნია გარკვეული ხარვეზები, მაგრამ დაკვირვებათა უმრავლესობა მოწმობს, რომ წნევა უჯრედშორის სივრცეში ატმოსფერულზე დაბალია [55].

ლიმფურ კაპილარებში წნევის გაზომვით დადგენილ იქნა, რომ მათში წნევა ატმოსფერულზე მეტია. რადგანაც ასეთი კაპილარების ენდოთელიალური უჯრედები არ ქმნიან უწყვეტ ფენას და შესაბამისად ისინი გარემოსთან ჰიდროსტატიურად

თავისუფლად არიან დაკავშირებული. მიაჩნდათ რომ მათი წნევა უჯრედშორისი სივრცის წნევის ტოლია. მაგრამ დღეისათვის დადგენილია, რომ ლიმფური კაპილარების წყვეტილი ეპითელიუმის უჯრედები ურთიერთგადაფარვით ხასიათდებიან და ჰიდროსტატიური უწყვეტობა ამ კაპილარებსა და უჯრედშორის სივრცეს შორის მხოლოდ მაშინ ჩნდება, როდესაც ეს სივრცე შემკუმშავი ძალების ზემოქმედების ქვეშ მოექცევა (მაგ: კუნთების შეკუმშვა). ასეთ შემთხვევაში ქსოვილების ჰიდროსტატიული წნევა ატმოსფერულზე მეტი ხდება და აჭარბებს ლიმფურ კაპილარებში წნევის მნიშვნელობას. მიაჩნიათ, რომ დამაფიქსირებელი ძაფები ასეთ პირობებში აღებენ ლიმფურ კაპილარებს და ხელს უწყობენ ქსოვილებიდან სითხის გამოტანას.

წნევა მიკროცირკულაციის სისტემაში, დროის ნებისმიერ მომენტში, მნიშვნელოვანი ცვალებადობით ხასიათდება. ექსპერიმენტების ჩატარების სირთულების გამო მისი მნიშვნელობისა და ცვალებადობის შესახებ დღეისათვის მკაფიო წარმოდგენა არ არსებობს. ექსპერიმენტალური კვლევის ახალი მეთოდების დანერგვისა და მათი სრულყოფის მიუხედავად მიკროსისხლძარღვებში წნევის განსაზღვრის ძირითად მეთოდს მათემატიკური მოდელირება წარმოადგენს. აღსანიშნავია ისიც, რომ დღეისათვის შექმნილი მოდელები საჭირო სიზუსტით ვერ განსაზღვრავს მიკროსისხლძარღვებში წნევის ციფრებს. ყოველივე აქედან გამომდინარე აუცილებელია სისხლის მიმოქცევის ტერმინსლური ნაწილის მოდელირებისას ახალი მიდგომების ძიება.

ასევე სირთულებთანაა დაკავშირებული კაპილარულ სისტემაში წყლისა და ნივთიერებათა ცვლის პროცესების შესწავლა. დიდი ხნის მანძილზე მიაჩნდათ, რომ სისხლსა და ქსოვილებს შორის ნივთიერებათა ცვლა მხოლოდ კაპილარების დონეზე ხდება. დღეისათვის ცნობილია, რომ უმრავლეს მიკროსისხლძარღვების სისტემაში ეს პროცესი პოსტკაპილარულ ვენულებშიც მიმდინარეობს.

არჩევნ ნივთიერებათა გადატანის ორ ძირითად მექანიზმს: სითხესთან ერთად გადაადგილება ჰიდროსტატიური წნევის გრადიენტის ზემოქმედებით (კონვექტიური გადატანა) და ტრანსკაპილარული დიფუზური გადატანა, რაც სისხლძარღვის კედლის სხვადასხვა მხარეს ამ მოლეკულების განსხვავებული კონცენტრაციითაა განპირობებული.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ წყალი და მასში ხსნადი ნივთიერებები გადიან კაპილარების კედელს მიღმა ვიწრო ფორების გავლით. ზემოთ ავლნიშნეთ, რომ ენდოთელიალურ უჯრედებს შორის არსებობს ვიწრო ნაპრალები, რომელთა სიგანე დაახლოებით 15-20 ნმ-ა. აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა ქსოვილის კაპილარებში ასეთი ნაპრალების ზომები მნიშვნელოვნად განსხვავდება [135].

კაპილარები სარკმლისებური ენდოთელიუმით შესაძლოა უზრუნველყოფენ ეფექტურ დიფუზიას მრგვალი სარკმლებიდან. კაპილარები წყვეტილი ენდოთელიუმით კი ნივთიერების გადატანას საერთოდ ძალიან მცირე წინააღმდეგობას უწევენ.

მიაჩნიათ, რომ წყლისა და მცირე ზომის წყალში ხსნადი მოლეკულების ფილტრაცია სწორედ უჯრედშორისი ნაპრალების საშუალებით ხორციელდება [135].

კაპილარის კედელში ცუდად, მაგრამ მაინც გადის ზოგიერთი მაღალმოლეკულური ნივთიერება: მაგ: ალბუმინი.

მთელი რიგი ცხიმში უხსნადი მოლეკულებისათვის განსაზღვრულია ჩონჩხის კუნთების კაპილარების გამავლობის კოეფიციენტი. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ მოლეკულური მასისა და რადიუსის გაზრდასთან ერთად გამავლობა მნიშვნელოვნად მცირდება.

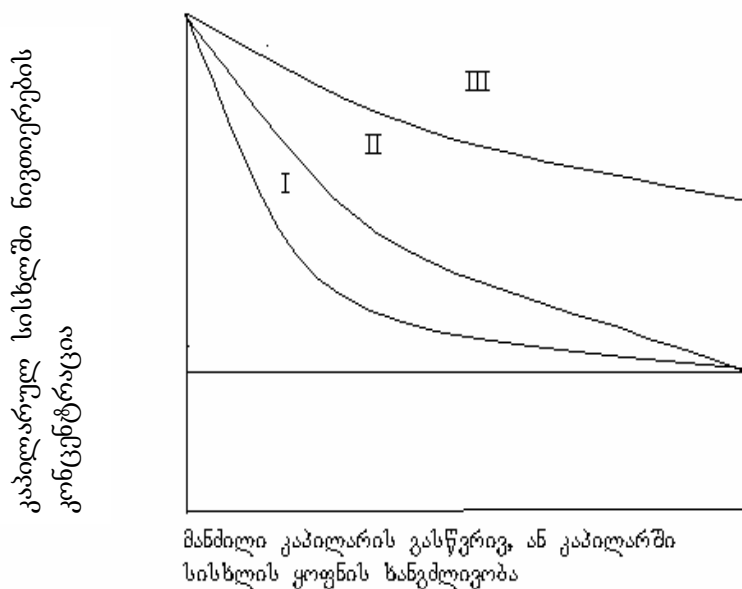
სისხლძარღვის კედლის გამავლობის გასაზომად შემუშავებულია რამოდენიმე მეთოდი. ყოველი მათგანი დაკავშირებულია ექსპერიმენტალურ და გაანგარიშების სირთულეებთან. ერთიდაიმავე ნივთიერების მოლეკულის გამავლობა, ერთიდაიმავე ქსოვილში, გაანგარიშებული გაზომვის სხვადასხვა მეთოდებით საგრძნობლად განსხვავებულია. შესაძლოა ეს განსხვავება ამ ქსოვილების სისხლძარღვების ამომფენი ენდოთელიური უჯრედების განსხვავებული თვისებებით იყოს განპირობებული, მაგრამ უდავოა, გაზომვის მეთოდების ნაკლის როლიც.

იმისათვის რომ განისაზღვროს სისხლძარღვის გამავლობა, აუცილებელია არა მარტო სითხის მთლიანი რაოდენობის განსაზღვრა, რომელიც სისხლიდან ქსოვილში გადადის, არამედ სისხლძარღვის კედლის ორივე მხარეს ნივთიერების კონცენტრაციაც. რადგანაც ნივთიერების გადატანა სისხლიდან ქსოვილში და სისხლის დინება კაპილარში ერთდროულად ხდება, კონცენტრაციის სხვაობა კაპილარის კედლის სხვადასხვა მხარეს და მის მიღმა გამავალი სითხის რაოდენობა, იცვლება კაპილარის

გაყოლებაზე. კაპილარის ყოველ წერტილში ამ სიდიდეების გაზომვა შეუძლებელია, ამიტომ გვიხდება მთელი სისხლძარღვის სიგრძეზე გასაშუალოებული კონცენტრაციის შეფასება. თავის მხრივ შესაბამისი საშუალო სიდიდის შერჩევა მოდელის სირთულეზეა დამოკიდებული, რომელიც სისხლსა და ქსოვილებს შორის მიმოცვლის პროცესებს აღწერს.

აუცილებელია ყურადღების გამახვილება იმაზე, რომ სხვადასხვა პირობებში ნივთიერების გადატანის პროცესზე გავლენას ახდენს დინების სიჩქარე.

განვიხილოთ შემთხვევა, როდესაც სისხლიდან ქსოვილში დიფუნდირებადი მოლეკულები შეჰყავთ არტერიულ სისხლში, რომელიც მიდის კაპილართან. კაპილარში გადაადგილებისას ამ მოლეკულა-ნიშნების კონცენტრაცია თანდათანობით შემცირდება.



თუ სისხლძარღვის კედლის გამავლობა ამ მოლეკულებისათვის მაღალია და მისი უნარი შეაკავოს ეს მოლეკულები მცირეა, მაშინ კონცენტრაცია თავიდან სწრაფად დაეცემა, შემდეგ კი წონასწორობის მიღწევისას კაპილარის გასწვრივ არ შეიცვლება. (I მრუდი). II მრუდი ასახავს შემთხვევას, როდესაც სისხლში და ქსოვილებში მოლეკულებს კონცენტრაციებს შორის წონასწორობა კაპილარის ბოლოს მყარდება, III ასახავს შემთხვევას, როდესაც კაპილარის სიგრძე ძალიან მცირეა იმისათვის, რომ ასეთი წონასწორობა დამყარდეს. რადგანაც სისხლში მოლეკულა-ნიშნების შემცირების სიჩქარე, კაპილარის არტერიულ და ვენურ ბოლოში ამ მოლეკულების კონცენტრაციის სხვაობის ($c_a - c_v$), სისხლის დანახარჯზე ნამრავლის ტოლია. I და II შემთხვევაში კაპილარებიდან ქსოვილში გადასული მოლეკულების რაოდენობა ერთნაირია და მეტია ვიდრე III_ში.

თუ შევამცირებთ სისხლის დინებას, I და II შემთხვევაში სისხლიდან ქსოვილში მოლეკულების გადასვლის სიჩქარე შემცირდება დინების შემცირების პირდაპირპროპორციულად. ეს სიჩქარე შემცირდება III შემთხვევაშიც, მაგრამ საგრძნობლად ნაკლები ხარისხით, რადგანაც კაპილარში სისხლის ყოფნის დროის გაზრდა_შესაბამისად დროის გაზრდა, რომლის განმავლობაშიც მოლეკულებს სისხლიდან ქსოვილში გადასვლა შეუძლიათ, იწვევს მოლეკულების არტერიულ ვენური კონცენტრაციის სხვაობის გაზრდას.

დინების გაზრდა იწვევს მოლეკულების გადასვლის სიჩქარის გაზრდას სამივე შემთხვევაში, მაგრამ ყველაზე მეტად ეს აისახება I შემთხვევაში, ყველაზე ნაკლებად III_ში.

ნივთიერების სისხლიდან ქსოვილში გადასვლის სიჩქარის დინებაზე დამოკიდებულების ასეთმა განსხვავებებმა დინებით შეზღუდული და დიფუზიით შეზღუდული ნივთიერებათა გადატანის მცნებებამდე მივყავართ. I და II შემთხვევაში გადატანის გაზრდა მხოლოდ დინების გაზრდითაა შესაძლებელი მათ დინებით შეზღუდულებს უწოდებენ. III შემთხვევაში დიფუზური წონასწორობა ვერ მიიღწევა და ასეთ შემთხვევას დიფუზიით შეზღუდულს უწოდებენ.

გამავლობის შესწავლისას აუცილებელია გაზომვების ჩატარება დინების სხვადასხვა მნიშვნელობისას, რადგანაც დავრწმუნდეთ, რომ შესასწავლი ხსნადი ნივთიერების გადასვლა ქსოვილებში, არ არის დინებით შეზღუდული. I და II

შემთხვევებში არტერიულ-ვენოზური კონცენტრაციის სხვაობა ერთნაირია. აქედან გამომდინარე გამავლობის გამოთვლისას სისხლძარღვის ბოლოებს შორის კონცენტრაციის სხვაობის გამოყენებით, ორივე შემთხვევაში მივიღებთ გამავლობის ერთნაირ მნიშვნელობებს. ამასთან ნათელია, რომ I შემთხვევაში გამავლობა მეტია ვიდრე II-ში [26].

გაურკვევლობებმა, რომლებიც დაკავშირებული იყო ნივთიერებათა გადატანის დინებით შეზღუდვასთან, გამოიწვია ის, რომ გამავლობის შესასწავლი კვლევების უმრავლესობა დაუკავშირეს ცხიმში უხსნადი მოლეკულების გამავლობის გამოკვლევას. გამავლობის განსაზღვრა მცირე მოლეკულებისათვის, რომლებიც კარგად იხსნებიან ცხიმში, შეუძლებელი იყო.

ფიზიოლოგიურ გამოკვლევებში რადიოაქტიური იზოტოპების გამოყენების დანერგვის შემდეგ შესაძლებელი გახდა გამავლობის გასაზომად ინდიკატორის განზავების მეთოდის გამოყენება. ეს მეთოდი შემდგომში მდგომარეობს:

რადიოაქტიური მოლეკულები, რომლებიც რჩებიან კაპილარის სანათურში და სხვა გზით მონიშნული მოლეკულები, რომელთაც აქვთ კაპილარის კედელში გავლის უნარი ერთად შეჰყავთ მცირე კალიბრის არტერიაში და იკვლევენ მოცემული კაპილარული სისტემიდან გამოსულ ვენურ სისხლს. შეყვანილ სისხლსა და ვენურ სისხლს შორის იზოტოპის კონცენტრაციის სხვაობით ადგენენ თუ მონიშნული მოლეკულების რა რაოდენობა გავიდა სისხლძარღვის კედელს მიღმა. ექსპერიმენტში საზღვრავდნენ კედლის გამავლობას საქაროზასათვის და კედელში გაუვალი მონიშნული ნივთიერების სახით იყენებდნენ ალბუმინს.

საქაროზის კონცენტრაცია ვენურ სისხლში იზრდება უფრო ნელა და აღწევს უფრო მცირე მნიშვნელობებს ვიდრე ალბუმინის, რადგანაც კაპილარში გავლისას საქაროზის მოლეკულების ნაწილი გადის სისხლძარღვის კედელში. მაქსიმალური მნიშვნელობების მიღწევიდან გარკვეული დროის შემდეგ მრუდები გადაიკვეთებიან. ეს იმით არის განპირობებული, რომ ალბუმინის დიდმა რაოდენობამ უკვე დატოვა კაპილარი. საქაროზას კონცენტრაცია ვენურ სისხლში კი შედარებით მაღალია, რადგანაც ამ მომენტისათვის საქაროზას მოლეკულები უჯრედშორისი ნივთიერებიდან კვლავ კაპილარში გადადიან. თუ ვივარაუდებთ, რომ თავდაპირველად კაპილარის ყოველ

წერტილში იმ მოლეკულების რაოდენობა, რომლებიც სისხლიდან ქსოვილში გადადიან მათი ლოკალური კონცენტრაციის პროპორციულია (მონიშნული საქაროზის კონცენტრაცია თავდაპირველად 0-ის ტოლია), მაშინ საქაროზას კონცენტრაცია კაპილარის გაყოლებით ექსპონენციალურად უნდა შემცირდეს. ასეთ შემთხვევაში მისი საშუალო კონცენტრაცია ისაზღვრება შემდეგი თანაფარდობით:

$$C=(Ca-Cv)/\ln(Ca/Cv)$$

Ca და **Cb** კაპილარული სისტემის არტერიულ და ვენურ ბოლოზე საქაროზას კონცენტრაციაა.

ინდიკატორის განზავების მეთოდის უპირატესობას წარმოადგენს მისი სიმარტივე და ის, რომ გვამღებს საშუალებას შევისწავლოთ კაპილარების გამავლობა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციონირების ბუნებრივ პირობებში. ამასთან ერთად ამ მეთოდის გამოყენება დაკავშირებულია ძლიერ დაშვებასთან: იგულისხმება, რომ აღნიშნული სისტემის ყველა სისხლძარღვს გააჩნია ერთნაირი გამავლობა და ზედაპირის ერთნაირი ფართობი, რომლის გავლითაც მიმდინარეობს ნივთიერებათა გადატანა. დინება **Q** ითვლება, რომ ყველგან ერთნაირია. მაგრამ მოფუნქციონირე კაპილარებზე მარტივი დაკვირვებაც კი საკმარისია რათა ეჭვი შევიტანოთ ამ დაშვებების მართებულობაში.

კაპილარის გაყოლებით პარამეტრების ერთგვაროვნებიდან ნებისმიერ გადახრას მივეყვართ გამავლობის მნიშვნელობის შემცირებამდე. რომ დასძლიონ ეს სირთულე გამავლობას ზომავენ დინების რაც შეიძლება მაღალი სიჩქარის დროს. აგრეთვე უშვებენ, რომ რადიოაქტიური ნიშნის მატარებელი მოლეკულები სისხლძარღვის სანათურში თანაბრადაა განაწილებული. სინამდვილეში ასეთი სიტუაციის არსებობა აუცილებელი არ არის. სისხლში მოლეკულების დისპერსია დამოკიდებულია მათ დიფუზიის უნარზე. იქიდან გამომდინარე, რომ მოცემული მოლეკულები ზომებით განსხვავებულია, დისპერსიისას მათი განაწილება სისხლძარღვში განსხვავებული იქნება.

კაპილარის კედლის გამავლობის შესასწავლად აგრეთვე იყენებენ სხვა მეთოდსაც, რომელიც ამა თუ იმ მოლეკულების სისხლში და ლიმფაში კონცენტრაციის შედარებაში მდგომარეობს.

ცნობილი ზომების მოლეკულები შეჰყავთ ვენაში და შემდეგ სწავლობენ მათ კონცენტრაციას პლაზმასა და ლიმფაში. მოლეკულების გამოსვლა კაპილარებიდან დაკავშირებულია, როგორც ფილტრაციასთან ასევე დიფუზიასთან. შედარებით დიდი ზომის მოლეკულების კონცენტრაცია ლიმფაში გაცილებით მცირეა ვიდრე პლაზმაში. აქედან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მათი ჯამური ფილტრაცია ძალიან მცირეა ფორების დიდი წინააღმდეგობის გამო და მათი გადატანა ძირითადად დიფუზიაზეა დამოკიდებული. ასეთ შემთხვევაში:

$$J_L C_L = (P_A)(C_P - C_L)$$

სადაც,

J_L -ლიმფის დინების მოცულობითი სიჩქარეა

C_L -მონიშნული მოლეკულების კონცენტრაცია ლიმფაში

C_P - მონიშნული მოლეკულების კონცენტრაცია პლაზმაში

ამ მეთოდით განსაზღვრულია გამავლობა კაპილარის კედელში მთელი რიგი მოლეკულებისათვის. აღმოჩნდა, რომ დაბალი მოლეკულური მასის დიაპაზონში გამავლობა მის ზრდასთან ერთად მცირდება. მაღალი მოლეკულური მასის დიაპაზონში კი გამავლობა მასაზე დამოკიდებული არ არის. აქედან შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ კაპილარის კედელში მცირე და დიდი ზომის მოლეკულების განვლადობა განსხვავებული მექანიზმებითაა უზრუნველყოფილი.

განვიხილოთ სამი ძირითადი მოსაზრება, რომელიც საფუძვლად უდევს კაპილარის განვლადობის გაზომვის ამ მეთოდს.

1. ვარაუდობენ, რომ წილი მოლეკულებისა, რომლებმაც დასტოვეს კაპილარი ფილტრაციის გზით მთლიანად კაპილარიდან გამოსული მოლეკულების რაოდენობასთან ძალიან მცირეა.

2. უშუალოდ კაპილარის გარეთა კედელთან ახლოს და ლიმფურ კაპილარებში მოლეკულების კონცენტრაცია თითქმის ერთნაირია. აღსანიშნავია, რომ დიდი ზომის მოლეკულებისათვის შესაძლებელია ეს პირობა არ სრულდებოდეს. მცირე ზომის მოლეკულებისათვის კი ეს დაშვება გამართლებულია.

3. მესამე მოსაზრება გულისხმობს, რომ ლიმფაში მოლეკულების კონცენტრაცია ასახავს მის კონცენტრაციას ქსოვილოვან სითხეში_ეს კი სადაოა. თუ აღნიშნული კაპილარული სისტემის სისხლძარღვების გამავლობა განსხვავებულია, მაშინ ლიმფა ძირითადად წყლისა და იმ მოლეკულებისაგან უნდა შედგებოდეს, რომლებიც ყველაზე გამავალი კაპილარებიდან გამოვიდნენ. მაღალი იქნება ქსოვილოვან სითხეში ცილების ლოკალური კონცენტრაციები. ამგვარად ქსოვილოვანი სითხე ხასიათდება გარკვეული სპექტრით ლიმფის შემადგენლობა კი ასახავს ყველა კაპილარის ულტრაფილტრატის საშუალო შემადგენლობას.

დიდი ხნის მანძილზე მიაჩნდათ, რომ ალბუმინზე დიდი ზომის მოლეკულებისათვის კაპილარების კედლები გაუვალია, მაგრამ გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ ასეთი ზომის მოლეკულებისათვის კაპილარის კედელს გააჩნია მართალია მცირე, მაგრამ მაინც გარკვეული განვლადობა და მისი მნიშვნელობა ფაქტიურად არ არის დამოკიდებული მოლეკულის ზომაზე. შესაძლოა ზოგიერთი კაპილარის კედლებში არსებობდეს დიდი ფართობის ფორები, რომლებიც ატარებენ ასეთ მოლეკულებს. ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ ქვედა კიდურის კაპილარებში შესაძლოა გავიდეს პლასტმასის მიკროსფერები დიამეტრით 30-70 ნმ. მიაჩნიათ, რომ ასეთი ზომის მოლეკულების გადატანაში შესაძლოა მონაწილეობდნენ ციტოპლაზმური ბუშტუკები, რომლებიც ნებისმიერი კაპილარის კედლებში არსებობს.

1959 წელს პალადმა პირველად გამოთქვა მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ენდოთელიუმის მიღმა მოლეკულების გადამტანად შესაძლოა ბუშტუკები გვევლინებოდეს. მემბრანები, რომლებიც შემოსაზღვრავს ბუშტუკებს ზუსტად იგივე შენებისაა რაც უჯრედების მემბრანები. მიკროსკოპიული კვლევებისას ნახულობენ როგორც თავისუფალ ბუშტუკებს, რომლებიც ციტოპლაზმაში იმყოფებიან, ასევე მიმაგრებულს უჯრედის მემბრანაზე.

გამოვლენილია სამი მნიშვნელოვანი პროცესი ბუმტუკების ქცევასთან დაკავშირებით. მათი უჯრედშიდა მოძრაობა, მისი მიმაგრება უჯრედის მემბრანაზე და შემდეგ მოცილება, მისი შემადგენლობის მიმოცვლა სისხლთან ან ქსოვილოვან სითხესთან [135, 26].

მიაჩნიათ, რომ ბუმტუკების უჯრედშიდა გადაადგილება ბროუნის მოძრაობასთანაა დაკავშირებული, რომელიც განპირობებულია მათი შეჯახებით ციტოპლაზმაში არსებულ მოლეკულებთან.

XIX საუკუნეში მიაჩნდათ, რომ წყლის გადასვლა სისხლიდან უჯრედშორის სივრცეში მხოლოდ კაპილარის კედლის მოპირდაპირე მხარეებს შორის ჰიდროსტატიული წნევის განსხვავებული მნიშვნელობითაა განპირობებული. სტარლინგმა აღმოაჩინა, რომ კაპილარების კედლები მხოლოდ წყლისა და მცირე ზომის მოლეკულებისათვისაა გამავალი. შედეგად კაპილარიდან წყლისა და ელექტროლიტების გამოსვლამ უნდა გამოიწვიოს ოსმოსური წონასწორობის დარღვევა და წარმოიქმნება ფილტრაციის საწინააღმდეგო ოსმოსური წნევის სხვაობა [1,7,8,26],.

ოსმოსურ და ჰიდროსტატიურ წნევათა შორის შეფარდება დიდ როლს თამაშობს ბიოლოგიურ სისტემებში მიმდინარე მიმოცვლით პროცესებში. ნივთიერებათა გადატანა ყოფელთვის ამ ორი წნევის ცვლილებასთანაა დაკავშირებული. კაპილარული ფილტრაციისა და ტრანსკაპილარული მიმოცვლის შესწავლა ოსმოსისა და ფილტრაციის შორის ურთიერთქმედებაზეა დამყარებული.

სტარლინგის მოდელი შემდეგნაირად გამოიყურება:

$$\Delta p = (p_p - p_q) - (P_p - P_q)$$

- p_p - პლაზმის კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა
- p_q - ქსოვილის კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა
- P_p - პლაზმის ჰიდროსტატიული წნევა
- P_q - ქსოვილის ჰიდროსტატიული წნევა

როდესაც Δp დადებითია ე.ი. როდესაც ჰიდროსტატიული წნევის სხვაობა აჭარბებს ოსმოსური წნევის სხვაობას ხდება სითხის ფილტრაცია კაპილარიდან. როდესაც ეს სიდიდე უარყოფითია მაშინ სითხე ბრუნდება კაპილარში. სტარლინგის მოსაზრებით უჯრედშორის სივრცეში კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა და

ჰიდროსტატიული წნევა ყველგან ერთნაირი იყო. აქედან გამომდინარე ის ფიქრობდა, რომ კაპილარის არტერიულ ბოლოში ჰიდროსტატიული წნევა აჭარბებს ოსმოსურს ვენურ ბოლოში კი პირიქით. ანუ არტერიულ ბოლოში ხდება ფილტრაცია ვენურში კი რეაბსორბცია. აგრეთვე მისი ვარაუდით არსებობდა წერტილი სადაც ჰიდროსტატიული და ოსმოსური წნევები ერთმანეთის ტოლია და ამ წერტილში არ მიმდინარეობს არც ფილტრაცია და არც რეაბსორბცია. ამის გარდა სტარლინგი თვლიდა რომ ნორმალურ პირობებში ფილტრაცია რამდენადმე აჭარბებს რეაბსორბციას და ეს სითხის ჭარბი რაოდენობა გამოაქვთ უჯრედშორისი სივრციდან ლიმფურ სისხლძარღვებს [1,26].

შემდგომში ლენდისმა წარმოადგინა ექსპერიმენტალური მონაცემები, რომლებიც ამტკიცებდნენ სტარლინგის მოსაზრებას. აკვირდებოდა რა მიკროსკოპში ბაყაყის კაპილარებს, მან გადაუჭირა მინის წვრილი ჯოხი მათ არტერიულ და ვენურ ბოლოზე. როდესაც კაპილარს გადაუჭერდა ვენური ბოლოს მახლობლად ერთროციტები ნელა გადაადგილდებოდნენ და ჯგუფდებოდნენ გადაჭერის ზონის მახლობლად. როდესაც გადაუჭერდა არტერიულ ბოლოს ხშირად შესაძლებელი იყო იმის დანახვა თუ როგორ გამოდიოდნენ ერთროციტები კაპილარიდან ვენულაში. ეს დაკვირვებები ახსნილ იქნა სტარლინგის მოსაზრების დადასტურებად. რადგანაც ვენური ბოლოს გადაჭერისას მთელ კაპილარში მყარდებოდა წნევა რომელიც თითქმის არტერიოლის წნევის ტოლია და ხდებოდა სითხის ფილტრაცია უჯრედშორისი სივრცეში. არტერიული ბოლოს გადაჭერისას კი კაპილარში წნევა უტოლდებოდა წნევას ვენულაში და მიმდინარეობდა რეაბსორბციის პროცესი. ლენდისს მიაჩნდა რომ ერთროციტი მჭიდროდ იყო მიჯრილი კაპილარის კედელთან ისე, რომ პლაზმა არ შემოსაზღვრავდა მას. ლენდისი აგრეთვე ფიქრობდა, რომ კაპილარების განივკვეთი წრიულია. აქედან ერთროციტის კაპილარში მოძრაობის სიჩქარის გაზომვით მას შეეძლო უშუალოდ ფილტრაციისა და რეაბსორბციის სიჩქარის გაზომვა კაპილარის კედლის ფართობის ერთეულთან მიმართებაში. ამ სიდიდეებს ის უკავშირებდა ჰიდროსტატიულ წნევას, რომელსაც კაპილარის კედლის მიკროპიპეტით გახვრეტის შედეგად ზომავდა.

შემდგომ გამოკვლევებში ახდენდნენ კაპილარის დაზიანებას სპირტით ან სხვა ნივთიერებით. დახრის კუთხის ტანგენსი ასეთ შემთხვევებში მნიშვნელოვნად იზრდებოდა, მაგრამ წნევა როდესაც არც ფილტრაცია და არც რეაბსორბცია არ ხდება

(წნევა როდესაც წრფე ჰკვეთს აბსცისთა ღერძს) უცვლელი დარჩა. ეს წნევა შეესაბამება წერტილს სადაც ჰიდროსტატიული წნევა მთლიანად გაწონასწორებულია კოლოიდურ ოსმოსური წნევით. თუ ქსოვილის ჰიდროსტატიული და კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა ნულთან ახლოა, მაშინ წნევა რომლის დროსაც წრფე კვეთს აბსცისთა ღერძს პლაზმის კოლოიდურ-ოსმოსური წნევის საშუალო მნიშვნელობას შეესაბამება [8, 26].

დღეისათვის გამოთვლილია ფილტრაციის კოეფიციენტი სხვადასხვა ცხოველის სხვადასხვა ქსოვილისათვის. რიგ შემთხვევებში გაზომილ იქნა ფილტრაციის კოეფიციენტი ვენულებისათვის სადაც ის კაპილარების ფილტრაციის კოეფიციენტზე მეტი აღმოჩნდა. შემჩნეულ იქნა რომ ფილტრაციის პროცესი უმრავლესი ქსოვილის კაპილარებში მიმდინარეობს მის მთელ გაყოლებაზე და შეიძლება ვენულებშიც მიმდინარეობდეს. რაც შეეხება ფილტრაციასა და რეაბსორბციას შორის წონასწორობის წერტილს ის აუცილებელი არ არის კაპილარის ცენტრში მდებარეობდეს_შესაძლოა ვენულაშიც იყოს განლაგებული. შესაძლოა აგრეთვე ზოგიერთი ქსოვილის კაპილარებში ასეთი წერტილი საერთოდ არ არსებობდეს. ასეთ შემთხვევაში მთელი ფილტრირებული სითხე ლიმფური ძარღვების საშუალებით გამოიტანება. ფილტრაციის კოეფიციენტის ასეთი ცვლილება მიკროსისხლძარღვის გაყოლებით ნიშნავს, რომ სტარლინგის ჰიპოთეზა მის საწყის მარტივ ფორმაში არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას ერთდროულად სისხლძარღვების მთელ ქსელში მიმოცვლითი პროცესების მოდელირებისათვის. მაგრამ მისი განტოლებით შესაძლებელია წონასწორობის წერტილის გამოთვლა. რადგანაც ამ წერტილში,

$$p_s = (P_p - P_q) + p_q$$

პლაზმის კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა შეადგენს დაახლოებით 30სმ.ვწყ.სვ.ს-ს, ქსოვილში კოლოიდურ ოსმოსური და ჰიდროსტატიული წნევის სხვაობა კი შეადგენს - 5სმ.ვწყ.სვ.ს-ს. აქედან ფორმულით გამოიანგარიშება, რომ წონასწორობის წერტილში წნევა 25სმ.ვწყ.სვ.ს-ს ტოლი უნდა იყოს. ეს წნევა ადრე მოყვანილი კაპილარების ტიპურ წნევაზე ნაკლებია, მაგრამ ასეთი წნევა შესაძლოა არსებობდეს ვენულებში.

ფილტრაციისა და რეაბსორბციის მეთოდების შესასწავლად ლანდისის გადაჭერის მეთოდის გამოყენება მხოლოდ გარკვეული ტიპის მიკროსისხლძარღვების შესასწავლად არის გამოსადეგი. ჩონჩხის კუნთებისა და ორგანოების ქსოვილებში ანალოგიური პროცესების გამოსაკვლევად მოწოდებულია რამოდენიმე მეთოდი, მათ შორის იზოგრაფიკული. მისი არსი შემდგომში მდგომარეობს: იზოლირებული ორგანოს სისხლძარღვებში უშვებენ სისხლს ან პალზმას და უწყვეტლივ ახდენენ მისი წონის რეგისტრირებას. სტაციონარულ პირობებში ორგანოს წონა მუდმივია რაც მის იზოგრაფიკულ მდგომარეობას შეესაბამება. დინების შეცვლისას პრეპარატის წონაც იცვლება. ამის აღკვეთა ცენტრალური ვენური წნევის p_v -ს შეცვლითაა შესაძლებელი. თუ დავუშვებთ, რომ სისხლის დინების წინააღმდეგობა R_v კაპილარებსა და ცენტრალურ ვენებს შორის სისხლის დანახარჯზე Q დამოკიდებული არ არის, მაშინ კაპილარის წნევა p_k შეიძლება შემდეგი განტოლებით განისაზღვროს:

$$p_k = p_v + R_v Q$$

$$p_k - p_v = R_v Q$$

იზოგრაფიკული მეთოდის გამოყენება შესაძლებელია აგრეთვე კაპილარებში ფილტრაციის სიჩქარის შესაფასებლად. მუდმივი სისხლის დინებისას ვენოზური წნევის მომატება იწვევს პრეპარატის მასის მკვეთრ ზრდას, რის შემდეგაც მასა უწყვეტლივ მაგრამ უფრო ნელი სიჩქარით იზრდება. მიაჩნიათ, რომ თავდაპირველი მასის სწრაფი გაზრდა ვენური სისხლძარღვების გადავსებითაა განპირობებული., შემდგომი ნელი ზრდა კი სითხის კაპილარებიდან ქსოვილებში ჯამური ფილტრაციით. ფილტრაციის სიჩქარე შეფარდებული ქსოვილის მასის ერთეულთან, პროპორციულია იმ სიდიდის, რითაც კაპილარების წნევა აჭარბებს იზოგრაფიკულ წნევას. GMA მასასა და დროის შორის დამოკიდებულების ამსახველი გრაფიკის დახრა ასახავს ერთეულ მასაზე და წნევათა სხვაობაზე ფილტრაციის სიჩქარეს, მაგრამ არა ფილტრაციის კოეფიციენტის მნიშვნელობას, რადგანაც ფართობი რომელზეც მიმდინარეობს ფილტრაცია უცნობია [8,26].

როგორც ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, კაპილარული სისტემის შესწავლა ექსპერიმენტალურად დიდ სიძნელებთან არის დაკავშირებული, ამიტომ მაცნიერები მიკროსისხლძარღვების შესასწავლად იყენებენ მათემატიკური მოდელირების

მეთოდებს[10-53]. მოდელების რიცხვი, რომელთა მიერ განსაზღვრული პარამეტრები, შედარებით მიახლოებულია ფიზიოლოგიურ მონაცემებთან (ექსპერიმენტალური კვლევის მეთოდებთან) არც ისე მრავალრიცხოვანია [54-72].

აღსანიშნავია Bingmei M. et al (2004) მიერ შედგენილი მათემატიკური მოდელი, რომელშიც შესწავლილია კაპილარის გამავლობის ცვლილება სხვადასხვა პირობებში. ენდოთელიუმის ზედაპირის გლიკოკალიქსი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს მიკროსისხლძარღვის გამავლობის რეგულაციაში, ცვლის რამ მის დატვირთვას და კონფიგურაციას. იმის გამოსაკვლევად თუ როგორ ახდენენ მიკროსისხლძარღვის გამავლობაზე ზემოქმედებას ენდოთელიალური უჯრედების ზედაპირული თვისებები მათ მიერ გაფართოებულ იქნა მოდელი მოწოდებული **Fu et al. (2002)** მიერ. **Curry (1994)** ის ჰიპოთეზაზე დაყრდნობით, მოდელმა აჩვენა ძალიან კარგი თანხმობა ექსპერიმენტალურ მონაცემებთან ლაქტალბუმინის გამავლობისათვის, სხვადასხვა პირობების გათვალისწინებით.

ენდოთელიალური უჯრედების გლიკოკალიქსი წარმოადგენს ექსტრაცელულარულ მატრიქსს, აფორმირებს მიკროსისხლძარღვების კედელს. ზედაპირული გლიკოკალიქსი განსაზღვრავს კაპილარების გამავლობას წყლისა და სხვა ნივთიერებებისათვის. Curry et al ის მიერ გამოკვლეულია მისი მოქმედების მექანიზმები. მის ექსპერიმენტში ტესტურ ხსნარად გამოყენებულია ლაქტალბუმინი. (მოლეკულური მასა 14,176).

განტოლებებს აქვს შემდეგი სახე:

$$\bar{V} = \frac{K_p}{\mu_r} [p_L - p^0(0,y) - \sigma_r RT(C_L - C^0(0,y)) - RT(2\Delta C'_+ + C_{\infty} \Delta \psi')] \quad (1)$$

$$\Delta C'_+ = C'_+(0,y) - C'_+(-L_r), \quad \Delta \psi' = \psi'(0,y) - \psi'(-L_r) \quad (2)$$

C და Ψ წარმოადგენს მონოვალენტური კათიონების კონცენტრაციას და ელექტრულ პოტენციალს.

$P_L, p^{(1)}(0,y), C_L, C^{(1)}(0,y)$ წარმოადგენს წნევებს კაპილარის ზედაპირზე და მის სანათურში

R-უნივერსალური გაზური მუდმივა, T ტემპერატურა, F ფარადეის კონსტანტა.

ძირითად განტოლებას აქვს შემდეგი სახე:

$$D_{1,r} \frac{d^2 C_1'}{dx^2} = (u_1 - D_{1,r} z' \frac{d\psi'}{dx}) \frac{dC_1'}{dx}$$

სადაც u არის საშუალო სიბლანტე.

ქვემოთ მოყვანილ დიაგრამაზე ნაჩვენებია მოდელის მიერ განსაზღვრული კავშირი ლაქტალბუმინისათვის კაპილარის გამავლობასა და ჰიდროსტატიკურ წნევას შორის, აგრეთვე ექსპერიმენტალური მონაცემები.

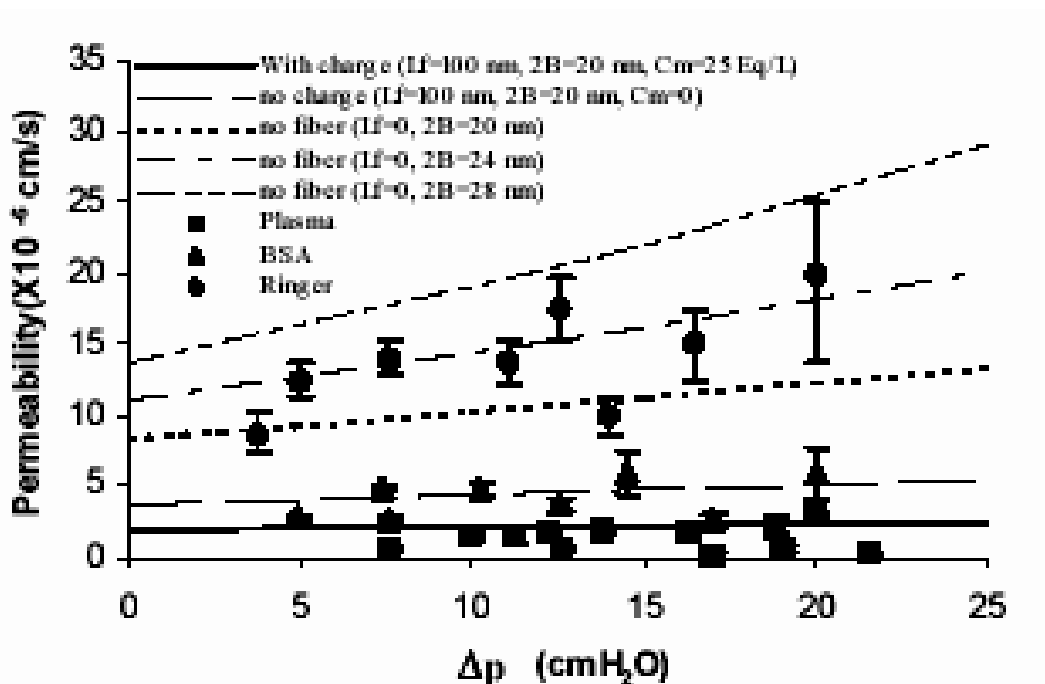
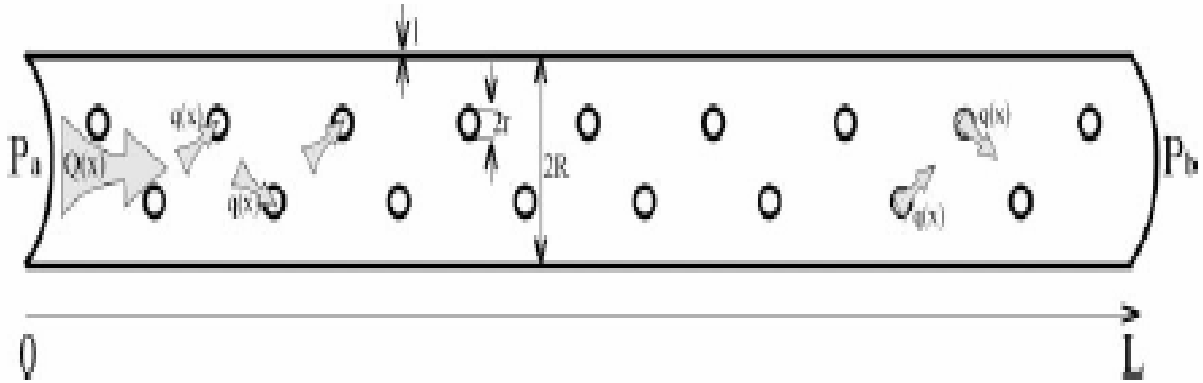


Fig. 2 The relation between the permeability of α -lactalbumin ($z = -11$) and hydrostatic pressure, Δp in the microvessel lumen. Symbols are experimental data and lines are model predictions.

Kozlova E et al. (2004) მოდელი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას კაპილარის გასწვრივ ჰემოდინამიკური პარამეტრების სივრცითი განაწილების გამოსათვლელად. კაპილარსა და ქსოვილებს შორის წყლის ბალანსის და კაპილარში სისხლის ნაკადის რიცხვობრივად შესაფასებლად.



პერპენდიკულარული ნაკადი ფორმის გავლით qdx , ექვივალენტურია dQ -ს შემცირების (dx დისტანციის გასწვრივი ნაკადი). $dQ = -qdx$. სადაც qx არის ნაკადი კაპილარის ყველა ფორმის გავლით. Q არის გასწვრივი ნაკადი კაპილარის გასწვრივ.

ძირითადი განტოლება ამყარებს კავშირს Q -ს წნევას P და ჰიდრავლიკური რეზისტენტობას შორის W Q

$$Q = - \frac{1}{W} \frac{dP}{dx}$$

$$P(x) = P_{ic}(x) - P_{ht} \quad \text{წარმოადგენს ფილტრაციის მამოძევებელ ძალას.}$$

W არის კაპილარის სპეციფიური ჰიდრავლიკური წინააღმდეგობა

$$W = \frac{8\eta}{\pi R^4}$$

სადაც $2R$ კაპილარის დიამეტრია. პლაზმა განხილულია, როგორც სითხე მუდმივი სიბლანტით.

ჰიდრავლიკური წინააღმდეგობა w ყველა ფორის კაპილარის ზედაპირზე არის

$$w = \frac{4\eta l}{\pi^2 r^4 R n}$$

სადაც $2r$ არის ფორების დიამეტრი. l -სიგრძე, n არის მათი რაოდენობა ერთეულ მოცულობაზე. (l მმ²)

$$\lambda = \sqrt{\frac{w}{W}} = \sqrt{\frac{R^2 l}{2\pi r^4 n}}$$

ყოველივე ამის გათვალისწინებით მიღებულია მეორე რიგის დიფერენციალური განტოლება:

$$\frac{d^2 P}{dx^2} - \frac{P}{\lambda^2} = -\frac{P_0}{\lambda^2}$$

სასაზღვრო პირობები ამ განტოლებისთვის არის ჰიდროსტატიული წნევა არტერიულ ბოლოში ($x=0$) და ვენურ ბოლოში ($x=L$).

$$\begin{cases} P(x=0) = P_a \\ P(x=L) = P_b \end{cases}$$

ამ განტოლების ყველა პარამეტრი შეიძლება შეიცვალოს. კაპილარის კედლების გამავლობა შეიძლება შეცვლილ იქნას რადიაციის ზემოქმედებით. r და n შეიძლება შეიცვალოს როცა ადგილი აქვს არტერიოლების სპაზმს. P_a შეიძლება შემცირდეს თუ ლიმფური სისტემით არ მოხდება პროტეინების გატანა უჯრედშორისი სივრციდან და სხვ.

ავტორთა მონაცემებით მოდელი საშუალებას გვაძლევს შევაფასოთ ფიზიოლოგიური პარამეტრები სხვადასხვა პირობების გათვალისწინებით, შესაძლოა გამოკვლეულ იქნას შეშუპების ფენომენი და სხვ.

დასკვნა

როგორც ლიტერატურის მიმოხილვიდან გამომდინარეობს, კაპილარული სისტემის შესწავლა რთულ პრობლემას წარმოადგენს. ამის გამო ის მნიშვნელოვანი პროცესები, რომლებიც კაპილარებში მიმდინარეობს კარგად შესწავლილი არ არის. მიკროსისხლძარღვების მცირე ზომების გამო, მათში მიმდინარე პროცესებში უკეთ გასარკვევად მიმართავენ მათემატიკური მოდელირების მეთოდებს. მათემატიკურ მოდელირებას ამ შემთხვევაში გააჩნია მთელი რიგი უპირატესობანი. არსებობს ფიზიოლოგიური სისტემების აღმწერი (*მათ შორის კარდიოვასკულარული სისტემის მათემატიკური მოდელები* [27,30,31,33,38,48,50,61,62,65,66,67,68,72,74,77,80,83,86-88,90,96,97,99,101,105,106, 108,119-126,130,132,136,138,144-151,155,156,158,160,163,165-169,173,172,176,178]) მრავალი მათემატიკური მოდელი, რომლებიც წარმატებით ასახავენ სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ პროცესებს [10-16, 17-178], მაგრამ წარმატებული მათემატიკური მოდელების რიცხვი, რომელთა საშუალებით შესაძლებელი გახდება კაპილარულ სისტემაში მიმდინარე პროცესებზე დაკვირვება ძალიან მცირეა.

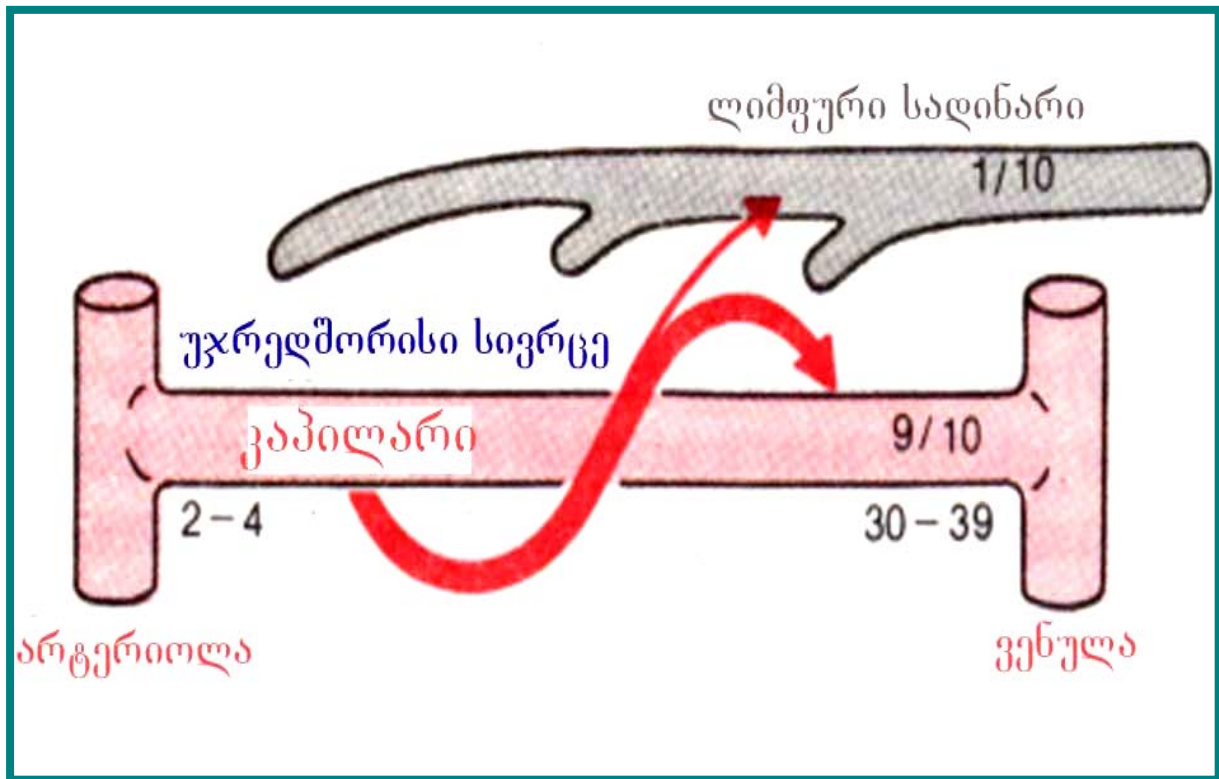
ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე კაპილარულ სისტემაში წყლის-ფილტრაცია-რეაბსორბციის მათემატიკური მოდელების შედგენა, რომლებშიც გამოყენებული იქნება განსხვავებული მიდგომები დიდ ინტერესს იძენს.

თ ა ვ ი II

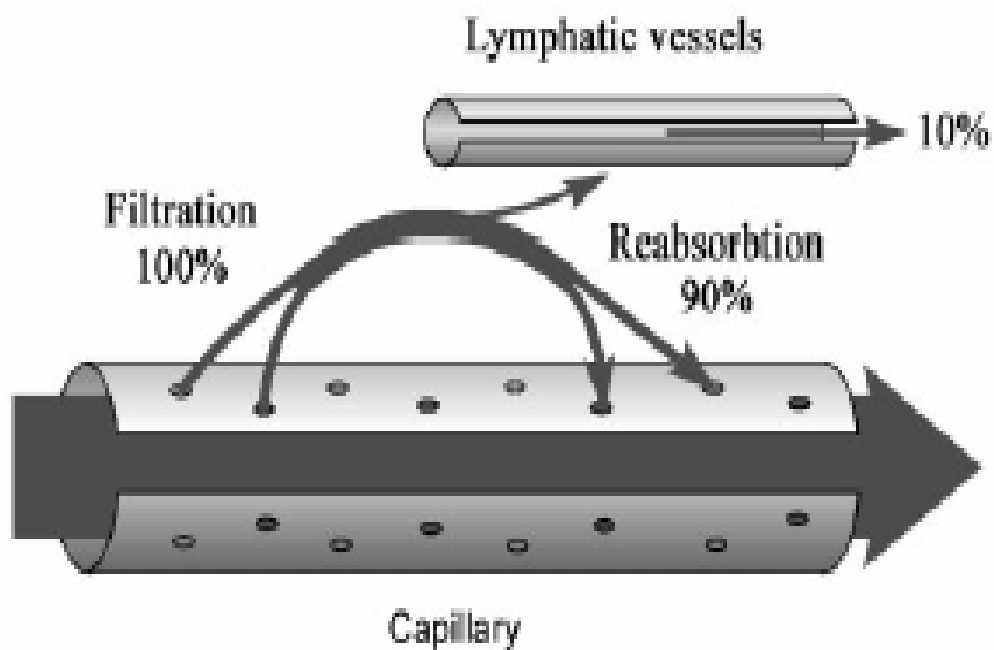
მიმოცვლითი პროცესების ფიზიოლოგიური მექანიზმები

უდიდეს როლს სითხისა და ნივთიერებების მიმოცვლაში, სისხლსა და უჯრედშორის სივრცეს შორის ასრულებს დიფუზია. მისი სიჩქარე იმდენად დიდია, რომ სისხლის გავლისას კაპილარებში, პლაზმა უჯრედშორის სივრცესთან მთლიანად მიმოცვლას 40-ჯერ ასწრებს. ამგვარად ეს ორი სითხე მუდმივად მიმოიცვლება. მოლეკულების რაოდენობა, რომელიც გადადის კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში და ბრუნდება უკან (დიფუზიის საშუალებით) დაახლოებით ერთნაირია და ამიტომ პლაზმისა და უჯრედშორისი სივრცის მოცულობა პრაქტიკულად არ იცვლება.

დიფუზიის სიჩქარე ორგანიზმის მთლიან მიმოცვლის ზედაპირზე შეადგენს 60 ლიტრს წუთში. ანუ დაახლოებით 85 000 ლიტრი დღე ღამეში [136].



სურ. 1.



სურ. 2.

მეორე მექანიზმი, რომელიც უზრუნველყოფს ნივთიერებათა ცვლას სისხლსა და ქსოვილებს შორის, არის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესი. სტარლინგის კლასიკური თეორიის თანახმად, კაპილარის არტერიულ ბოლოში ფილტრირებად და ვენურ ბოლოში რეაბსორბირებად სითხეს შორის, ნორმაში არსებობს დინამიური წონასწორობა (სურ. 1.).[1, 26]

იმ შემთხვევაში, როდესაც წონასწორობა ირღვევა, ადგილი აქვს სითხის სწრაფ გადანაწილებას სისხლძარღვშიდა და უჯრედშორის სივრცეებს შორის. ამ გადანაწილებას შეუძლია იქონიოს ზეგავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა ფუნქციებზე, რადგან სითხის მოცულობა სისხლძარღვის შიგნით და მის გარეთ უნდა შეესაბამებოდეს ორგანიზმის მოთხოვნებს. ფილტრაციისა და რეაბსორბციის ინტენსივობა ისაზღვრება შემდეგი პარამეტრებით:

- ➔ P_{cap} _კაპილარის კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა
- ➔ P_{if} _ქსოვილის კოლოიდურ-ოსმოსური წნევა
- ➔ P_{cap} _კაპილარის ჰიდროსტატიული წნევა
- ➔ P_{if} _ქსოვილის ჰიდროსტატიული წნევა
- ➔ K –ფილტრაციის კოეფიციენტი

P_{cap} და P_{if} -ის ზეგავლენით სითხე გადის კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში P_{if} -ისა და P_{cap} -ის ზეგავლენით კი პირიქით_ბრუნდება კაპილარში.

ფილტრაციის კოეფიციენტი K შეესაბამება კაპილარის გამავლობას იზოტონური ხსნარებისათვის (1ml siTxis, 1mm. vwy.sv, 100gram qsovilze 1 wuTSi 37°C-ისას). ამგვარად სითხის მოცულობა რომელიც იფილტრება ერთ წუთში (V) შესაძლოა გამოთვლილ იქნას შემდეგი გზით:

$$V = [(P_{\text{cap}} + P_{\text{if}}) - (P_{\text{if}} + P_{\text{cap}})] \cdot K$$

როცა V დადებითია ადგილი აქვს ფილტრაციას (სითხის გასვლა კაპილარიდან), როცა უარყოფითია ხდება სითხის რეაბსორბცია (სითხის შემოსვლა კაპილარში).

პირდაპირი გაზომვებით დადგენილია, რომ წნევა კაპილარის არტერიულ ბოლოში შეადგენს 30-35 მმ. ვწყ. სვ-ს, ვენურ ბოლოში კი 15-20-ს. ამგვარად საშუალო წნევა შეადგენს 25 მმ. ვწყ. სვ-ს. სხვადასხვა კაპილარულ სისტემაში შესაძლოა ეს წნევა ნაკლები იყოს პრეკაპილარული სფინქტერების შევიწროვების შედეგად. უჯრედშორის სივრცეში წნევის უშუალო გაზომვა შეუძლებელია, მისი მცირე ზომების გამო. ირიბი გაზომვებით დადგინდა, რომ ეს წნევა მერყეობს +10 დან -9 მმ. ვწყ. სვ. უჯრედშორისი წნევა ნორმალურად ითვლება თუ ის არის 0 დან +3-ის ფარგლებში.ⁱ

პლაზმის ონკოზური წნევა შეადგენს დაახლოებით 25 მმ. ვწყ. სვ-ს. ის განპირობებულია პლაზმის ცილებით, რომელთა შემცველობა დაახლოებით 73 გ/ლ-ის ტოლია. ადრე მიაჩნდათ, რომ კაპილარების კედლები აბსოლუტურად გაუვალია ცილებისათვის. დღეისათვის ცნობილია, რომ კაპილარებს შეუძლიათ გაატარონ გარკვეული რაოდენობით ცილა, მათი ულტრასტრუქტურის შესაბამისად. შემდგომში ცილა უჯრედშორისი სივრციდან გააქვთ ლიმფურ სადინარებს. კაპილარების გამავლობა ცილების მიმართ იზრდება მისი არტერიული ბოლოდან ვენური ბოლოსაკენ, რადგანაც ვენურ ბოლოში ზედაპირის ფართობი მეტია და მეტია შედარებით დიდი ფორების რაოდენობაც. შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ ცილის საშუალო შემცველობა ინტერსტიციულ სივრცეში შეადგენს დაახლოებით 18-20 გ/ლ-ს. რაც შეესაბამება ონკოზურ წნევას დაახლოებით 4,5 მმ. ვწყ. სვ-ს. (ცხრილი 1.)

მოყვანილი მონაცემების საშუალებით შეგვიძლია განვსაზღვროთ სითხის ფილტრაცია-რეაბსორბციის გამარტივებული სქემა. კაპილარის არტერიულ ბოლოში იქმნება წნევა რომელიც მიმართულია კაპილარიდან გარეთ, რომელიც უდრის 37 მმ. ვწყ. სვ-ს ($Php+ Poq=32,5+4,5$). მას ეწინააღმდეგება წნევა მიმართული კაპილარის შიგნით, რომელიც უდრის 28 მმ. ვწყ. სვ-ს ($Phq+ Pop=3+25$). მგვარად ეფექტური ფილტრაციული წნევა შეადგენს 9 მმ. ვწყ. სვ-ს (37-28 მმ. ვწყ. სვ.). რაც შეეხება კაპილარის ვენურ ბოლოს აქ წნევა მიმართული კაპილარიდან გარეთ უდრის 22 მმ. ვწყ. სვ-ს ($Php+ Poq=17,5+4,5$). შიგნით მიმართული წნევა ისეთივეა როგორც არტერიულ ბოლოში ე.ი. შეადგენს 28 მმ. ვწყ. სვ-ს. აქედან ეფექტური რეაბსორბციული წნევა შეადგენს 6 მმ. ვწყ. სვ-ს. (22-28= -6 მმ. ვწყ. სვ.).

საშუალო ფილტრაციული წნევა მეტია ვიდრე რეაბსორბციული. ეფექტური ფილტრაციული წნევის მოქმედებით დაახლოებით პლაზმის მოცულობის 0,5% რომელიც გადის კაპილარში, მის არტერიულ ბოლოში გადადის ინტერსტიციულ სივრცეში. იმდენად რამდენადაც ეფექტური ფილტრაციული წნევა მეტია ვიდრე ეფექტური რეაბსორბციული, ფილტრირებული სითხის მხოლოდ 90% რეაბსორბცირდება კაპილარის ვენურ ბოლოში, დანარჩენი 10% კი გააქვთ ლიმფურ სადინრებს. ფილტრაციის საშუალო სიჩქარე ორგანიზმის ყველა კაპილარში შეადგენს 14 მლ-ს წუთში ან 20ლ დღე-ღამეში. რეაბსორბციის სიჩქარე უდრის 12,5მლ-ს წუთში ანუ 18-ლ დღე-ღამეში. ლიმფურ სისტემას გამოაქვს 2-ლ სითხე დღე-ღამეში.

ცხრილი 1. ჰიდროსტატიკური და ოსმოსური წნევის მნიშვნელობები მიკროცირკულატორული ერთეულის სხვადასხვა უბანში.

		ჰიდროსტატიკური, მმ.ვწყ.ს.	ოსმოსური მმ.ვწყ.ს.
კაპილარის ბოლო (პლაზმა)	არტერიული	32,5	25
კაპილარის (პლაზმა)	ვენური ბოლო	17,5	25
კაპილარში (პლაზმა)	საშ. მნიშვნელობა	25	25
უჯრედშორისი (უჯრედშორისი სითხე)	სივრცე	3	4,5

განზავებული ხსნარის ოსმოსური წნევა, რომლის ჯამური მოლური კონცენტრაცია (ყველა გახსნილი ნივთიერების მოლური კონცენტრაციების ჯამი) c -ს ტოლია, მოცემულ აბსოლუტურ ტემპერატურაზე T , ვანტ-ჰოფის კანონს $\Pi = cRT$ აკმაყოფილებს:

$$\Pi = cRT$$

სადაც $R = 8,31 \cdot \text{H} \cdot \text{M} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{moli}^{-1}$ – უნივერსალური გაზური მუდმივაა. ვან-ჰოფის კანონი სინამდვილეში მხოლოდ იდეალური ნახევარგამტარი მემბრანისთვისაა გამოსადეგი. თუ მემბრანას გააჩნია ფორები, რომელთა დიამეტრი ცილის მოლეკულის დიამეტრზე დიდია მაშინ ოსმოსური წნევა მოსალოდნელზე ბევრად ნაკლები იქნება. ამ გარემოებას მიყვართ კანონის შემდეგ ემპირიულ გარდაქმნამდე:

$$\Pi = \sigma cRT$$

სადაც σ არეკვლის ოსმოსური კოეფიციენტი. მისი მნიშვნელობა იცვლება ერთიდან (იდეალური ნახევარგამტარი მემბრანის შემხვევაში) უარყოფით მნიშვნელობამდე (როდესაც გახსნილი მოლეკულების ძვრადობა გამხსნელის ძვრადობაზე მეტია). [7, 8,9].

დასკვნა

კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესებზე დღეისათვის არსებული ცოდნა დაფუძნებულია სტარლინგის ჰიპოთეზაზე, რომლის მიხედვით კაპილარებსა და უჯრედშორის სივრცეს შორის წყლის მიმოცვლას ჰიდროსტატიკურ და ოსმოსურ წნევათა შორის თანაფარდობა განაპირობებს.

როდესაც ფილტრაციული წნევა (ჰიდროსტატიკური წნევა კაპილარში + ოსმოსური წნევა ქსოვილში) მეტია რეაბსორბციულ წნევაზე (ჰიდროსტატიკური წნევა ქსოვილში + ოსმოსური წნევა კაპილარში) ადგილი აქვს წყლის გადასვლას კაპილარიდან ქსოვილში, როდესაც რეაბსორბციული წნევა სჭარბობს ფილტრაციულს,

ადგილი აქვს უჯრედშორისი სივრციდან წყლის კაპილარში გადასვლას. არსებობს წერტილი სადაც ეს ორი წნევა ტოლია და ამ წერტილში არ მიმდინარეობს არც ფილტრაციის და არც რეაბსორბციის პროცესი.

სტარლინგი ფიქრობდა, რომ ცილის კონცენტრაცია და შესაბამისად ოსმოსური წნევა, უჯრედშორის სივრცეში ყველგან ერთნაირია. დღეისათვის კი ცნობილია, რომ კაპილარის არტერიულ ბოლოსთან ცილის კონცენტრაცია რამდენჯერმე მცირეა ვიდრე ვენურ ბოლოსთან. შესაბამისად სტარლინგის ჰიპოთეზა გრკვეულად გადახედვას საჭიროებს, რათა გათვალისწინებულ იქნას ცილის კონცენტრაციის ეს განსხვავება და მოდელი უფრო მიუახლოვდეს მიკროსისხლძარღვების ფიზიოლოგიას.

თ ა ვ ი III

3.1 წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის

სამკომპარტმენტიანი მოდელი

ჩვენ მიერ შედგენილია წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის სამკომპარტმენტიანი მოდელი, რომელიც დაფუძნებულია სტარლინგის ჰიპოთეზაზე. სტარლინგის ჰიპოთეზის თანახმად, კაპილარულ სისტემაში წყლის მიმოცვლა, ჰიდროსტატიკურ და ოსმოსურ წნევათა თანაფარდობაზეა დამოკიდებული (კაპილარსა და უჯრედშორის სივრცეში). ჩვენ მიერ შედგენილ მოდელში გამოყენებულია განსხვავებული მიოდგომები, მასში ფიგურირებს პარამეტრები, რომელთა გამოყენება აფართოებს სტარლინგის მარტივ მოდელს და უფრო ხელმისაწვდომს ხდის მკვლევარებისათვის.

ჩვენ მიერ შედგენილ მოდელში გამოყოფილია სამი კომპარტმენტი: I კაპილარის არტერიული ბოლო, II კაპილარის ვენური ბოლო, III უჯრედშორისი სივრცე. ჩათვლილია, რომ უჯრედშორის სივრცეში, ოსმოსური და ჰიდროსტატიკული წნევა ყველგან ერთნაირია. ქვემოთ მოყვანილია სიდიდეები, რომლებიც მოდელში ასახავენ სისტემის მდგომარეობას, შემავალ და გამომავალ პარამეტრებს:

სისტემის მდგომარეობის ცვლადები:

X_1 წნევა მიმართული კაპილარიდან გარეთ, კაპილარის არტერიულ ბოლოში.

X_2 წნევა მიმართული კაპილარიდან გარეთ, კაპილარის ვენურ ბოლოში.

X_3 წნევა ქსოვილებში, მიმართული ქსოვილებიდან გარეთ (კაპილარში).

შემავალი სიგნალები:

p_1 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის არტერიულ ბოლოში

p_2 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის ვენურ ბოლოში

p_3 ჰიდროსტატიული წნევა ქსოვილში (უჯრედშორის სივრცეში)

p_4 არტერიული წნევის ცვლილება საწყისი მნიშვნელობიდან (ნორმა)

p_5 ცენტრალური ვენური წნევის ცვლილება საწყისი მნიშვნელობიდან (ნორმა)

w_1 ორგანიზმში წარმოქმნილი და უჯრედშორის სივრცეში მოხვედრილი ცილა.

w_2 ორგანიზმში (სისხლში) გარედან მოხვედრილი ცილა.

w_3 ორგანიზმში წარმოქმნილი და სისხლის მიმოქცევაში მოხვედრილი ცილა.

w_4 უჯრედშორის სივრციდან გასული ცილა (ლიმფური სისტემა)

w_5 კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში გადასული ცილა.

გამომავალი სიგნალები:

$y_1 = x_1 - x_3$ ეფექტური ფილტრაციული წნევა

$y_2 = x_2 - x_3$ ეფექტური რეაბსორბციული წნევა

როგორც ცნობილია მდგომარეობის სივრცის განტოლებებს აქვს შემდეგი სახე:

$$\dot{x} = Ax + Bv$$

$$y = Cx + Dv$$

მდგომარეობის სივრცის მეთოდის გამოყენებით შედგენილია სისტემის მდგომარეობის განტოლებები, **A**, **B** და **C** მატრიცები.:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + k_2 p_1 + k_3 p_4 + k_4 p_5 + k_5 w_1 - k_6 w_4 + k_7 w_5$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_8 x_2 + k_9 p_2 + k_3 p_4 + k_4 p_5 + k_{10} w_1 - k_{11} w_4 + k_{12} w_5$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{13} x_3 + k_{14} p_3 + k_{15} w_2 + k_{16} w_3 - k_{17} w_5$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 \\ 0 & -k_8 & 0 \\ 0 & 0 & -k_{13} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} k_2 & 0 & 0 & k_3 & k_4 & k_5 & 0 & 0 & -k_6 & k_7 \\ 0 & k_9 & 0 & k_3 & k_4 & k_{10} & 0 & 0 & -k_{11} & k_{12} \\ 0 & 0 & k_{14} & 0 & 0 & 0 & k_{15} & k_{16} & 0 & -k_{17} \end{pmatrix} \times$$

\downarrow
A

\downarrow
B

$$\times (p_1 \quad p_2 \quad p_3 \quad p_4 \quad p_5 \quad w_1 \quad w_2 \quad w_3 \quad w_4 \quad w_5)$$

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix}$$

\downarrow
C

D მატრიცის ყველა ელემენტი 0-ის ტოლია.

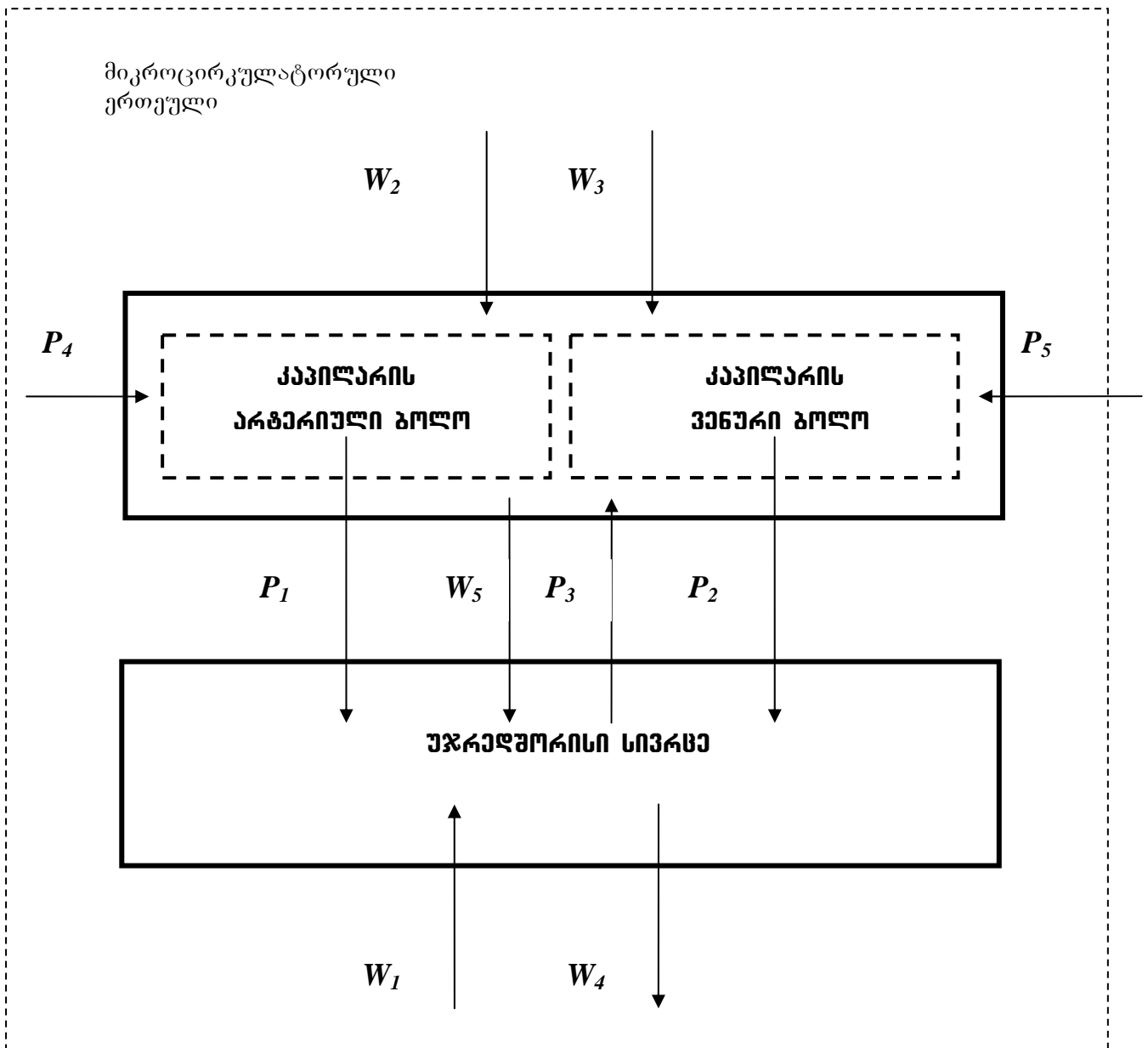
ცხრილ №2-ში მოყვანილია კოეფიციენტების მნიშვნელობები

ცხრილი №2

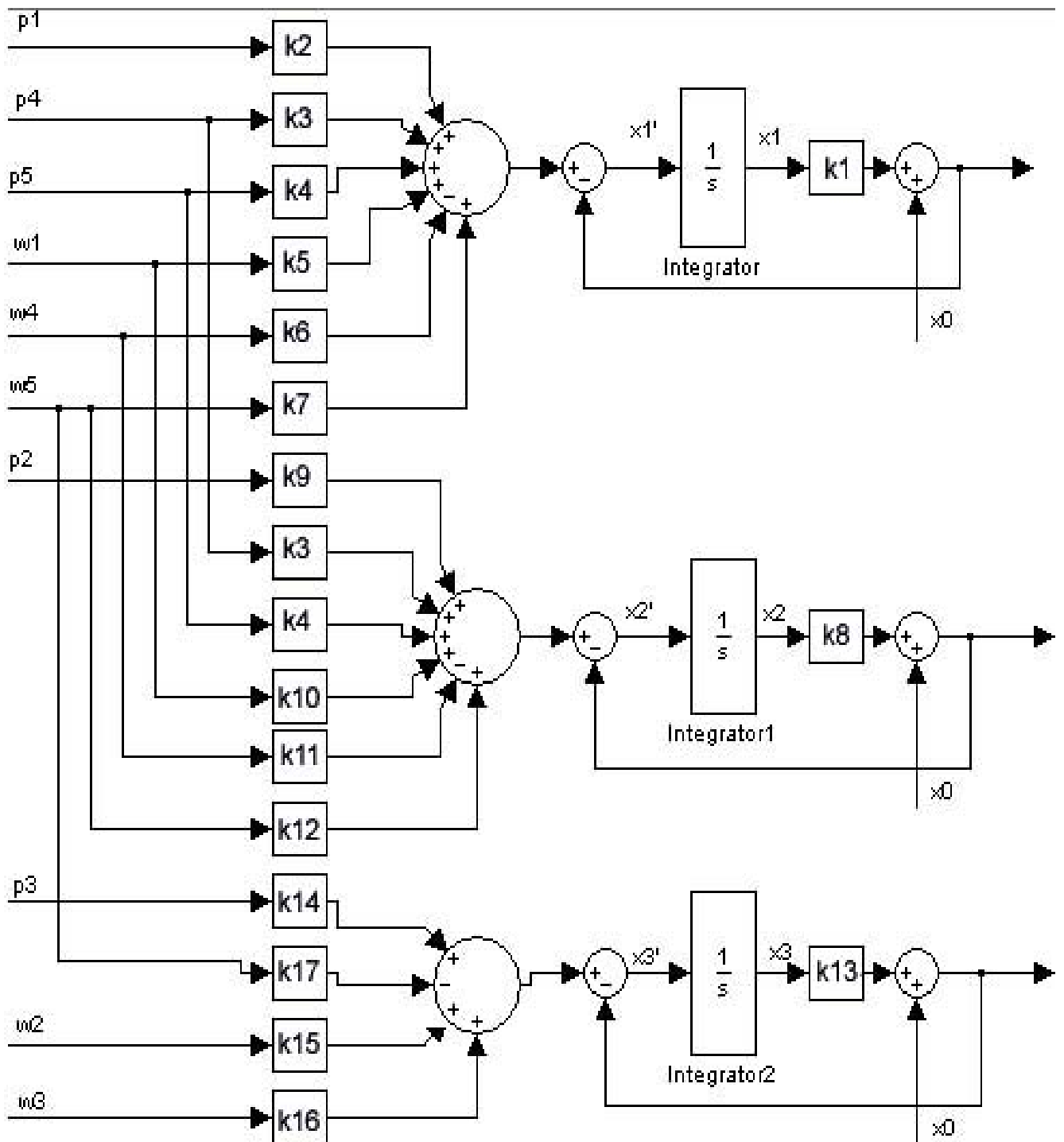
კოეფიციენტი	მნიშვნელობა
k_1	1
k_2	1
k_3	1/8
k_4	1
k_5	$\sigma_1 RT$
k_6	$\sigma_1 RT$
k_7	$\sigma_1 RT$
k_8	1
k_9	1
k_{10}	$\sigma_2 RT$
k_{11}	$\sigma_2 RT$
k_{12}	$\sigma_2 RT$
k_{13}	1
k_{14}	1
k_{15}	$\sigma_3 RT$
k_{16}	$\sigma_3 RT$
k_{17}	$\sigma_3 RT$

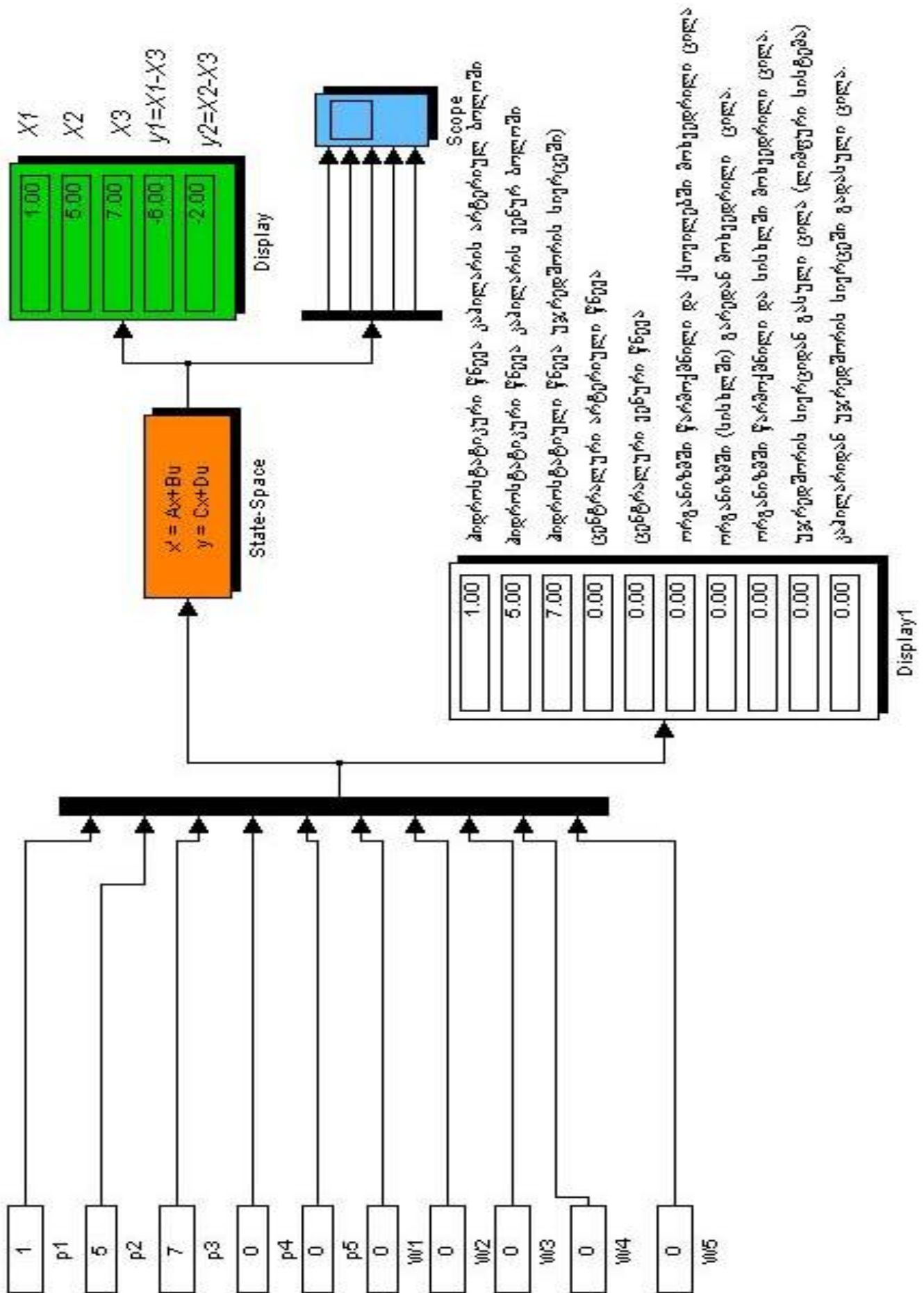
მოდელის მდგრადობა და ადექვატურობა შესწავლილ იქნა **matlab**-ისა (**Simulink**) და **Matcad**-ის კომპიუტერული პროგრამების საშუალებით. მოდელის ბლოკსქემა და სტრუქტურული სქემა წარმოდგენილია სქემა №1-2-ზე. სურ 3-ზე წარმოდგენილია სამკომპარტმენტიანი მოდელი სიმულინკ-ის გარემოში.

სქემა №1. მოდელის სტრუქტურული სქემა



სქემა №2. მოდელის ბლოკ-სქემა





სურ. 3. მოდელირება simulink-ის გარემოში (სამკომპარტმენტიანი მოდელი)

3.2 სისტემის მდგრადობის შესწავლა

მართვის სისტემის ანალიზის და სინთეზის განხორციელების შემთხვევაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება სისტემის მდგრადობას. არამდგრადი სისტემის პრაქტიკულად გამოყენება შეუძლებელია. [2] როგორც ცნობილია სისტემის მდგრადობისათვის საწყისი მნიშვნელობების მიხედვით, აუცილებელი და საკმარისია, რომ მახასიათებელი განტოლების ფესვებს ჰქონდეთ უარყოფითი ნამდვილი ნაწილი ე. ი. განლაგებულნი იყვნენ კომპლექსური სიბრტყის მარცხენა ნახევარსიბრტყეში. მახასიათებელი განტოლების ფესვთა ნამდვილი ნაწილის უარყოფითობა შეიძლება შევამოწმოთ *რაუს-ჰურვიცის* კრიტერიუმით. [2, 16, 24]

რადგანაც ბიოლოგიური სისტემები მდგრადი სისტემებია, ჩვენ შემთხვევაში მნიშვნელოვანია მოდელის მდგრადობის შესწავლა, იმის გამოსარკვევად, თუ რამდენად კორექტულად არის ის შედგენილი.

ქვემოთ მოყვანილია სისტემის მდგრადობის შესწავლის ალგორითმი კომპიუტერულ პროგრამა **Matlab**-ის გარემოში.

შესაბამის m ფაილს აქვს შემდეგი სახე:

```
A=[-1 0 0;0 -1 0;0 0 -1]
```

```
p=poly(A)
```

```
roots(p)
```

გამოთვლების შედეგები:

```
>> A=[-1 0 0; 0 -1 0; 0 0 -1]
```

```
A =
```

```
-1 0 0
```

```
0 -1 0
```



```
0 0 -1
```

```
>> p=poly(A)
```

```
p =
```

```
1 3 3 1
```

```
>> roots(p)
```

```
ans =
```

```
-1.0000
```

```
-1.0000 + 0.0000i
```

```
-1.0000 - 0.0000i
```

როგორც მიღებული შედეგიდან ვხედავთ მახასიათებელი განტოლებების ფესვთა ნამდვილი ნაწილი უარყოფითია. შესაბამისად, *რაუს-ჰურვიცი* კრიტერიუმის თანახმად გამოკვლეული სისტემა მდგრადია.

3.3 სისტემის მართვადობის შესწავლა

როგორც ცნობილია სისტემის მართვადობა გულისხმობს რომ არსებობს ისეთი მართვა, რომელიც სისტემას რაღაც საწყისი მნიშვნელობიდან გადაიყვანს სასურველ საბოლოო მდგომარეობაში. თუ სისტემის ყველა მდგომარეობა მართვადია დროის ნებისმიერ მომენტში სისტემა მთლიანად მართვადია [39].

იმისათვის, რომ სისტემა მართვადი იყოს მდგომარეობის მიხედვით აუცილებელია და საკმარისია, რომ მართვის მატრიცის რანგი, მდგომარეობის ვექტორის განზომილების ტოლი იყოს. [პანტ]

$$W=(B \ AB \ A^2B \ \dots \ A^{n-1}B)$$

$$\text{rang}W=n$$

იმისათვის, რომ სისტემა მართვადი იყოს გამოსასვლელის მიხედვით, აუცილებელი და საკმარისია, რომ გამოსასვლელი მატრიცის რანგი, მდგომარეობის ვექტორის განზომილების ტოლი იყოს. [პანტ]

$$P=(CB \ CAB \ CA^2B \ \dots \ CA^{n-1}B)$$

$$\text{rang}P=k$$

>>

ქვემოთ მოყვანილია ჩვენ მიერ შედგენილი სისტემის მართვადობის შესწავლის ალგორითმი კომპიუტერულ პროგრამა **Matlab**-ის გარემოში.

შესაბამის m ფაილს აქვს შემდეგი სახე (აქ $z=\sigma$):

$$z1=2; z2=2; z3=2; R=8; T=298$$

$$k1=1;k2=1;k3=1;k4=z1*R*T;k8=1;k9=1;k13=1;k14=1;k5=z1*R*T; \quad k6=z1*R*T;$$

$$k7=1;k10=z2*R*T;k11=z2*R*T;k12=z2*R*T;$$

$$k15=z3*R*T;k16=z3*R*T;k17=z3*R*T$$

$$A=[-1 \ 0 \ 0;0 \ -1 \ 0;0 \ 0 \ -1]$$

$$B=[k2, 0, 0, k3, k4, k5, 0, 0, -k6, k7; 0, k9, 0, k3, k4, k10, 0, 0, -k11, k12;0, 0, k14, 0, 0, 0, k15, k16, 0, -k17]$$

$$co=ctrb(A,B)$$

$$\text{controllability}=\text{rank}(co)$$

გამოთვლების შედეგები:

$$z3 =$$

2

T =

298

k17 =

4768

A =

-1 0 0

0 -1 0

0 0 -1

B =

Columns 1 through 6

1 0 0 1 4768 4768

0 1 0 1 4768 4768

0 0 1 0 0 0

Columns 7 through 10

0 0 -4768 1

0 0 -4768 4768

4768 4768 0 -4768

co =

Columns 1 through 6

1 0 0 1 4768 4768

0 1 0 1 4768 4768

0 0 1 0 0 0

Columns 7 through 12

0	0	-4768	1	-1	0
0	0	-4768	4768	0	-1
4768	4768	0	-4768	0	0

Columns 13 through 18

0	-1	-4768	-4768	0	0
0	-1	-4768	-4768	0	0
-1	0	0	0	-4768	-4768

Columns 19 through 24

4768	-1	1	0	0	1
4768	-4768	0	1	0	1
0	4768	0	0	1	0

Columns 25 through 30

4768	4768	0	0	-4768	1
4768	4768	0	0	-4768	4768
0	0	4768	4768	0	-4768

controllability =

3

>> ე.ი. $\text{rang } W=3$ და სისტემის მართვადობის კრიტერიუმის თანახმად გამოკვლეული სისტემა მართვადია.

>>

3.4 სისტემის დაკვირვებადობის განსაზღვრა

იმისათვის, რომ სისტემა იყოს დაკვირვებადი, აუცილებელი და საკმარისია, რომ დაკვირვებადობის მატრიცის რანგი მდგომარეობის ვექტორის განზომილების ტოლი იყოს. [2,39]

$$Q=(C^T \ A^T C^T \ (A^T)^2 C^T \ \dots \ (A^T)^{p-1} C^T)$$

$$\text{rang}Q=n$$

ქვემოთ მოყვანილია ჩვენ მიერ შედგენილი სისტემის დაკვირვებადობის შესწავლის ალგორითმი კომპიუტერულ პროგრამა **Matlab**-ის გარემოში.

შესაბამის m ფაილს აქვს შემდეგი სახე:

$$A=[-1 \ 0 \ 0; 0 \ -1 \ 0; 0 \ 0 \ -1]$$

$$C=[1 \ 0 \ 0; \ 0 \ 1 \ 0; 0 \ 0 \ 1; 1 \ 0 \ -1; 0 \ 1 \ -1]$$

$$\text{ob}=\text{obsv}(A,C)$$

$$\text{observability}=\text{rank}(\text{ob})$$

გამოთვლების შედეგები:

>>

A =

$$\begin{matrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} 0 & 0 & -1 \end{matrix}$$

C =

$$\begin{matrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} 0 & 1 & 0 \end{matrix}$$

```
0 0 1
1 0 -1
0 1 -1
```

ob =

```
1 0 0
0 1 0
0 0 1
1 0 -1
0 1 -1
-1 0 0
0 -1 0
0 0 -1
-1 0 1
0 -1 1
1 0 0
0 1 0
0 0 1
1 0 -1
0 1 -1
```

observability =

3

>> ე.ი. $\text{rang}Q=3$ და სისტემის დაკვირვებადობის კრიტერიუმის თანახმად გამოკვლეული სისტემა დაკვირვებადია.

IV თავი

4.1 კაპილარულ სისტემაში წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი

ჩვენ მირ შედგენილია თხკომპარტმენტიანი მოდელი, რომელშიც გამოყენებულია სტარლინგის მოდელისაგან პრინციპულად განსხვავებული მიდგომები. კერძოდ მოდელში გათვალისწინებულია ცილის კონცენტრაციის განსხვავება უჯრედშორის სივრცეში, კაპილარის არტერიულ და ვენურ ბოლოსთან. სტარლინგის მოდელში ჩათვლილია, რომ ცილის კონცენტრაცია უჯრედშორის სივრცეში ყველგან ერთნაირია, რაც ეწინააღმდეგება დღეისათვის არსებულ ცოდნას.

მოდელში გამოყოფილია ოთხი კომპარტმენტი: I კაპილარის არტერიული ბოლო, II კაპილარის ვენური ბოლო, III უჯრედშორისი სივრცეში ცილის კონცენტრაცია კაპილარის არტერიულ ბოლოსთან, IV უჯრედშორისი სივრცეში ცილის კონცენტრაცია კაპილარის ვენურ ბოლოსთან. ქვემოთ მოყვანილია სიდიდეები, რომლებიც მოდელში ასახავენ სისტემის მდგომარეობას, შემავალ და გამომავალ პარამეტრებს:

სისტემის მდგომარეობის ცვლადები:

X_1 წნევა მიმართული კაპილარიდან გარეთ, კაპილარის არტერიულ ბოლოში (I დან III კომპარტმენტში).

X_2 წნევა მიმართული კაპილარიდან გარეთ, კაპილარის ვენურ ბოლოში (II დან IV კომპარტმენტში).

X_3 წნევა ქსოვილებში, მიმართული გსოვილებიდან გარეთ (III დან I კომპარტმენტში).

X_4 წნევა ქსოვილებში, მიმართული გსოვილებიდან გარეთ (IV დან II კომპარტმენტში).

შემავალი სიგნალები:

p_1 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის არტერიულ ბოლოში

p_2 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის ვენურ ბოლოში

- p_3 ჰიდროსტატიული წნევა ქსოვილში (უჯრედშორის სივრცეში)
- p_4 არტერიული წნევის ცვლილება საწყისი მნიშვნელობიდან (ნორმა)
- p_5 ცენტრალური ვენური წნევის ცვლილება საწყისი მნიშვნელობიდან (ნორმა)
- w_1 ორგანიზმში წარმოქმნილი და უჯრედშორის სივრცეში მოხვედრილი ცილა.
- w_2 ორგანიზმში (სისხლში) გარედან მოხვედრილი ცილა.
- w_3 ორგანიზმში წარმოქმნილი და სისხლის მიმოქცევაში მოხვედრილი ცილა.
- w_4 უჯრედშორის სივრციდან გასული ცილა (ლიმფური სისტემა)
- w_5 კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში გადასული ცილა (I და III კომპარტმენტში).
- w_6 კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში გადასული ცილა (II და IV კომპარტმენტში).

გამომავალი სიგნალები:

$y_1 = x_1 - x_3$ ეფექტური ფილტრაციული წნევა

$y_2 = x_2 - x_4$ ეფექტური რეაბსორბციული წნევა

მდგომარეობის სივრცის მეთოდის გამოყენებით შედგენილია სისტემის მდგომარეობის განტოლებები, **A**, **B** და **C** მატრიცები:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + k_2 p_1 + k_3 p_4 + k_4 p_5 + k_5 w_1 - k_6 w_4 + k_7 w_5$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_8 x_2 + k_9 p_2 + k_3 p_4 + k_4 p_5 + k_{10} w_1 - k_{11} w_4 + k_{12} w_6$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{13} x_3 + k_{14} p_3 + k_{15} w_2 + k_{16} w_3 - k_{17} w_5$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -k_{18} x_4 + k_{14} p_3 + k_{15} w_2 + k_{16} w_3 - k_{19} w_6$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} k_2 & 0 & 0 & k_3 & k_4 & k_5 & 0 & 0 & -k_6 & k_7 & 0 \\ 0 & k_9 & 0 & k_3 & k_4 & k_{10} & 0 & 0 & -k_{11} & 0 & k_{12} \\ 0 & 0 & k_{14} & 0 & 0 & 0 & k_{15} & k_{16} & 0 & -k_{17} & 0 \\ 0 & 0 & k_{14} & 0 & 0 & 0 & k_{15} & k_{16} & 0 & 0 & -k_{19} \end{pmatrix} \times$$

$$\times (p_1 \quad p_2 \quad p_3 \quad p_4 \quad p_5 \quad w_1 \quad w_2 \quad w_3 \quad w_4 \quad w_5)$$

$$\downarrow \mathbf{A} \quad \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \\ y_6 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \mathbf{B}_j \\ x_4 \end{pmatrix}$$

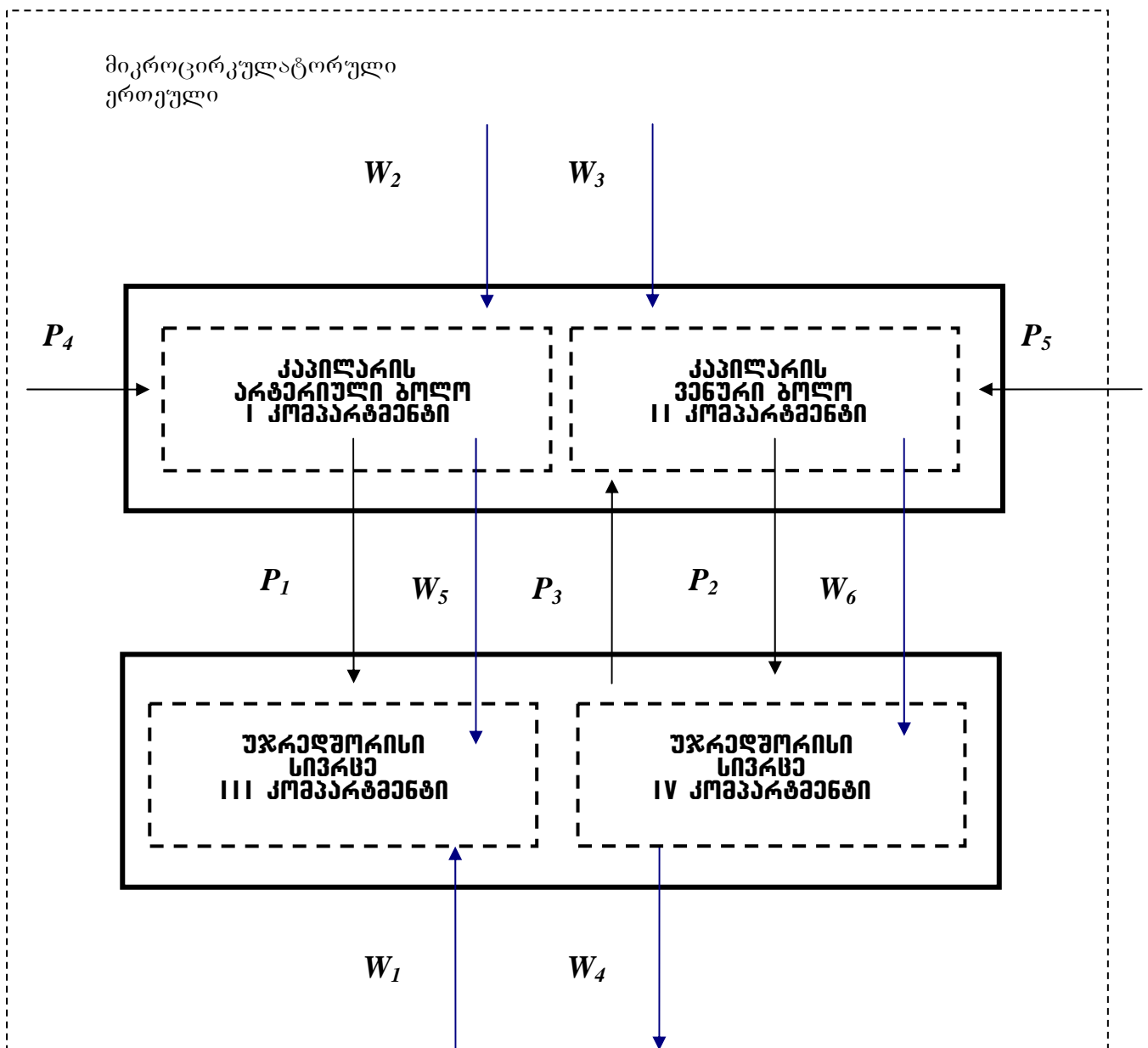
$$\downarrow \mathbf{C}$$

ცხრილი №3

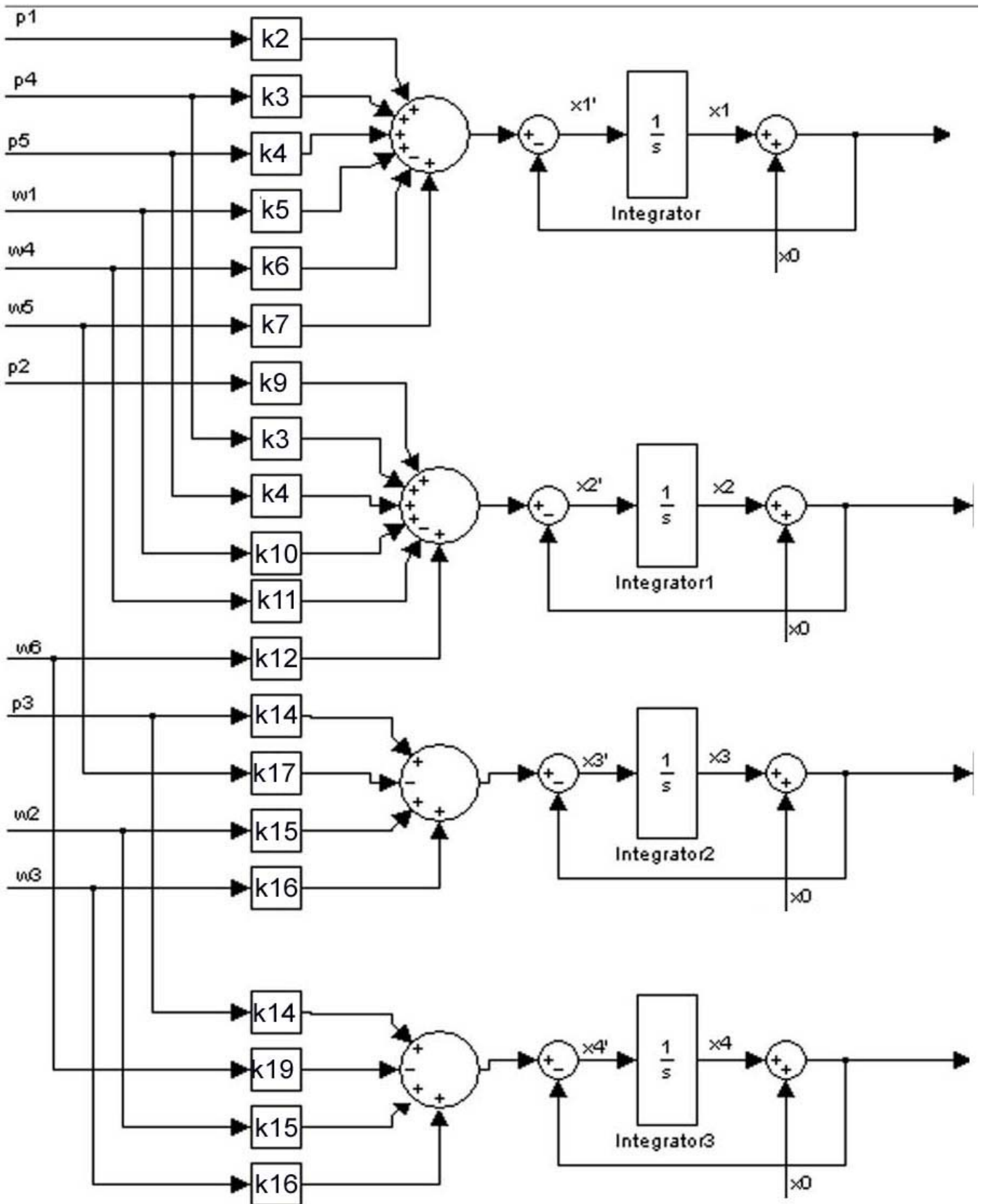
კოეფიციენტი	მნიშვნელობა
k_1	1
k_2	1
k_3	1/8
k_4	1
k_5	$\sigma_1 RT$
k_6	$\sigma_1 RT$
k_7	$\sigma_1 RT$
k_8	1
k_9	1
k_{10}	$\sigma_2 RT$
k_{11}	$\sigma_2 RT$
k_{12}	$\sigma_2 RT$
k_{13}	1
k_{14}	1
k_{15}	$\sigma_3 RT$
k_{16}	$\sigma_3 RT$
k_{17}	$\sigma_3 RT$

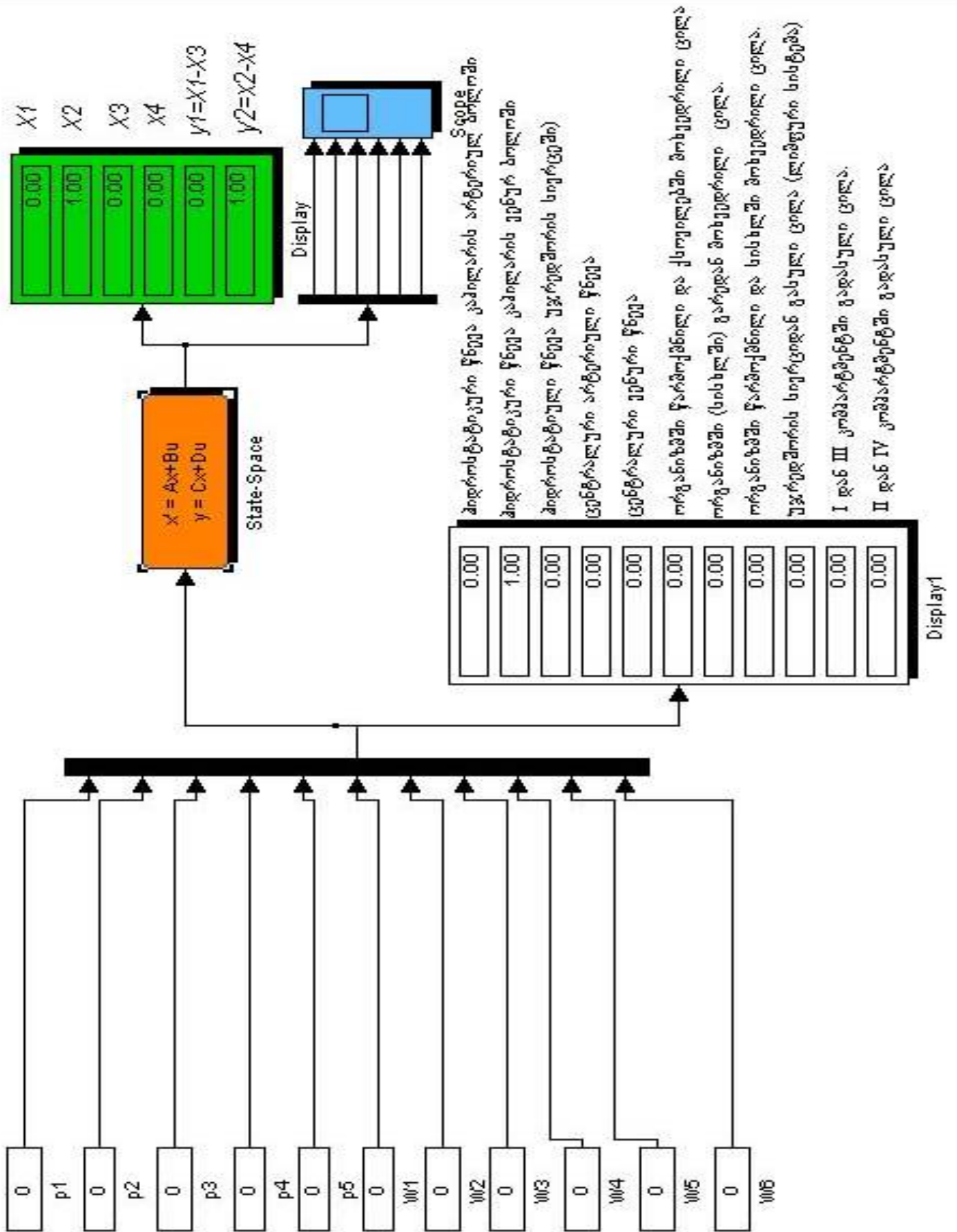
მოდელის მდგრადობა და ადეკვატურობა შესწავლილ იქნა **matlab**-ისა (**Simulink**) და **Matcad**-ის კომპიუტერული პროგრამების საშუალებით. მოდელის ბლოკსქემა და სტრუქტურული სქემა წარმოდგენილია სქემა №3-4-ზე. სურ 4-ზე წარმოდგენილია ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი **simulink**-ის გარემოში.

სქემა №3. ოთხკომპარტმენტიანი მოდელის სტრუქტურული სქემა



სქემა №4. ობიექტმართმენტიანი მოდელის ბლოკ-სქემა





სურ. 4. მოდელირება simulink-ის გარემოში (ოთხკომპარტმენტაანი მოდელი)

4.2 სისტემის მდგრადობის შესწავლა

ქვემოთ მოყვანილია სისტემის (ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი) მდგრადობის შესწავლის ალგორითმი კომპიუტერულ პროგრამა **Matlab**-ის გარემოში.

შესაბამის m ფაილს აქვს შემდეგი სახე:

```
A=[-1 0 0 0;0 -1 0 0;0 0 -1 0;0 0 0 -1]
```

```
p=poly(A)
```

```
roots(p)
```

```
>>
```

```
A =
```

```
-1  0  0  0  
 0 -1  0  0  
 0  0 -1  0  
 0  0  0 -1
```

```
p =
```

```
 1  4  6  4  1
```

```
ans =
```

```
-1.0002
```

-1.0000 + 0.0002i

-1.0000 - 0.0002i

-0.9998

>>

როგორც მიღებული შედეგიდან ვხედავთ მახასიათებელი განტოლებების ფესვთა ნამდვილი ნაწილი უარყოფითია. შესაბამისად, *რაუს-ჰურვიცის* კრიტერიუმის თანახმად გამოკვლეული სისტემა მდგრადია.

4.3 სისტემის მართვადობის შესწავლა

>

ქვემოთ მოყვანილია ჩვენ მიერ შედგენილი სისტემის (ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი) მართვადობის შესწავლის ალგორითმი კომპიუტერულ პროგრამა **Matlab**-ის გარემოში.

შესაბამის m ფაილს აქვს შემდეგი სახე (აქ $z=\sigma$):

$z_1=2; z_2=2; z_3=2$

$R=8; T=298$

$k_1=1; k_2=1; k_3=1; k_4=z_1 \cdot R \cdot T; k_8=1; k_9=1; k_{13}=1; k_{14}=1; k_5=z_1 \cdot R \cdot T; k_6=z_1 \cdot R \cdot T;$

$k_7=1; k_{10}=z_2 \cdot R \cdot T; k_{11}=z_2 \cdot R \cdot T; k_{12}=z_2 \cdot R \cdot T; k_{15}=z_3 \cdot R \cdot T; k_{16}=z_3 \cdot R \cdot T; k_{17}=z_3 \cdot R \cdot T; k_{19}=z_3 \cdot R \cdot T$

$A=[-1 \ 0 \ 0 \ 0; 0 \ -1 \ 0 \ 0; 0 \ 0 \ -1 \ 0; 0 \ 0 \ 0 \ -1]$

$B=[k_2, 0, 0, k_3, k_4, k_5, 0, 0, -k_6, k_7 \ 0; 0, k_9, 0, k_3, k_4, k_{10}, 0, 0, -k_{11}, 0, k_{12}; 0, 0, k_{14}, 0, 0, 0, k_{15}, k_{16}, 0, -k_{17}, 0; 0, 0, k_{14}, 0, 0, 0, k_{15}, k_{16}, 0, 0, -k_{19}]$

$co=ctrb(A,B)$

$controllability=rank(co)$

გამოთვლების შედეგები:

>>

A =

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

B =

Columns 1 through 6

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 & 4768 & 4768 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 4768 & 4768 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Columns 7 through 11

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & -4768 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -4768 & 0 & 4768 \\ 4768 & 4768 & 0 & -4768 & 0 \\ 4768 & 4768 & 0 & 0 & -4768 \end{bmatrix}$$

co =

Columns 1 through 6

1	0	0	1	4768	4768
0	1	0	1	4768	4768
0	0	1	0	0	0
0	0	1	0	0	0

Columns 7 through 12

0	0	-4768	1	0	-1
0	0	-4768	0	4768	0
4768	4768	0	-4768	0	0
4768	4768	0	0	-4768	0

Columns 13 through 18

0	0	-1	-4768	-4768	0
-1	0	-1	-4768	-4768	0
0	-1	0	0	0	-4768
0	-1	0	0	0	-4768

Columns 19 through 24

0	4768	-1	0	1	0
0	4768	0	-4768	0	1
-4768	0	4768	0	0	0
-4768	0	0	4768	0	0

Columns 25 through 30

0	1	4768	4768	0	0
0	1	4768	4768	0	0
1	0	0	0	4768	4768
1	0	0	0	4768	4768

Columns 31 through 36

-4768	1	0	-1	0	0
-4768	0	4768	0	-1	0
0	-4768	0	0	0	-1
0	0	-4768	0	0	-1

Columns 37 through 42

-1	-4768	-4768	0	0	4768
-1	-4768	-4768	0	0	4768
0	0	0	-4768	-4768	0
0	0	0	-4768	-4768	0

Columns 43 through 44

-1	0
0	-4768
4768	0
0	4768

controllability =

4

>>

>> ე.ი. $\text{rang}W=4$ და სისტემის მართვადობის კრიტერიუმის თანახმად გამოკვლეული სისტემა მართვადია.

4.4 სისტემის დაკვირვებადობის შესწავლა

ქვემოთ მოყვანილია ჩვენ მიერ შედგენილი სისტემის (ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი) დაკვირვებადობის შესწავლის ალგორითმი კომპიუტერულ პროგრამა **Matlab**-ის გარემოში.

შესაბამის m ფაილს აქვს შემდეგი სახე:

```
A=[-1 0 0 0;0 -1 0 0;0 0 -1 0;0 0 0 -1]
```

```
C=[1 0 0 0; 0 1 0 0;0 0 1 0; 0 0 0 1;1 0 -1 0;0 1 0 -1]
```

```
ob=obsv(A,C)
```

```
observability=rank(ob)
```

```
A =
```

გამოთვლების შედეგები:

```
>>
```

```
A =
```

```
-1  0  0  0
```

```
 0 -1  0  0
```

```
 0  0 -1  0
```

```
 0  0  0 -1
```

C =

1	0	0	0
0	1	0	0
0	0	1	0
0	0	0	1
1	0	-1	0
0	1	0	-1

ob =

1	0	0	0
0	1	0	0
0	0	1	0
0	0	0	1
1	0	-1	0
0	1	0	-1
-1	0	0	0
0	-1	0	0
0	0	-1	0
0	0	0	-1
-1	0	1	0
0	-1	0	1
1	0	0	0
0	1	0	0
0	0	1	0
0	0	0	1
1	0	-1	0
0	1	0	-1

-1	0	0	0
0	-1	0	0
0	0	-1	0
0	0	0	-1
-1	0	1	0
0	-1	0	1

observability =

4

>>

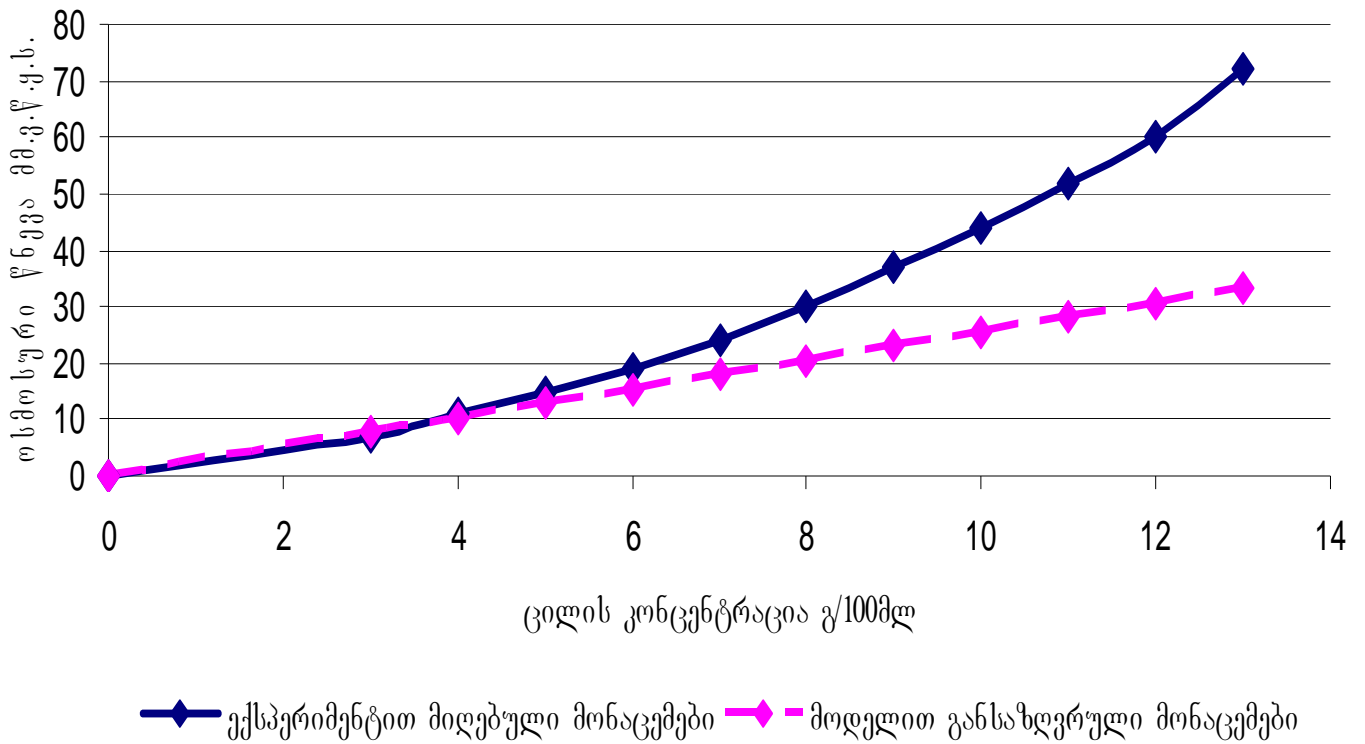
ე.ი. $\text{rang}Q=4$ და სისტემის დაკვირვებადობის კრიტერიუმის თანახმად გამოკვლეული სისტემა დაკვირვებადია.

V თ ა ვ ი

პლაზმის ოსმოსური წნევის ცვლილება ცილის სხვადასხვა კონცენტრაციის პირობებში

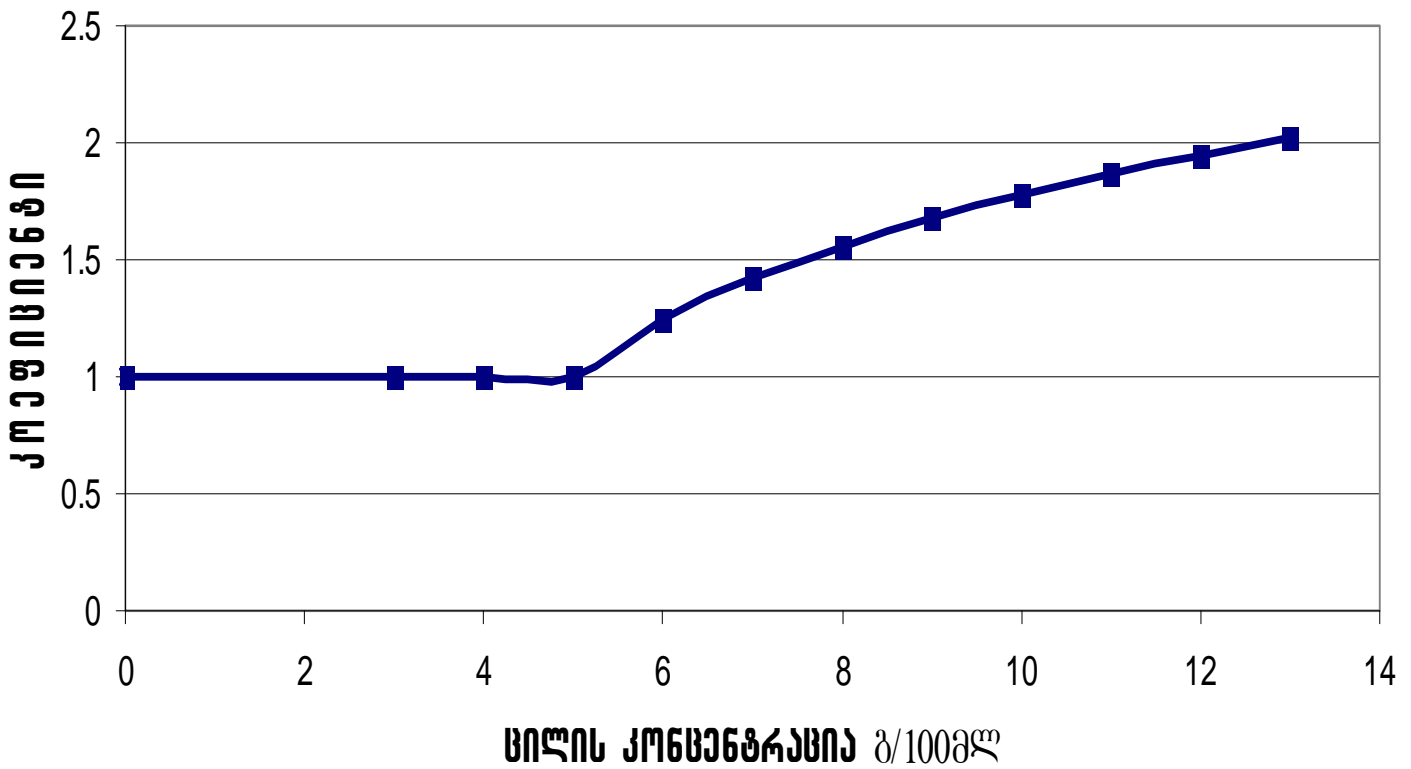
ჩვენ მიერ შედგენილ მოდელში პლაზმაში ოსმოსური წნევა იცვლება ცილის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულად და ეს ცვლილება ატარებს წრფივ ხასიათს. სხვადასხვა ექსპერიმენტულ კვლევებში კი ნაჩვენებია, რომ პლაზმაში ოსმოსური წნევა ცილის კონცენტრაციის ცვლილებაზე არაწრფივად რეაგირებს და მისი მნიშვნელობა სხვადასხვა მკვლევარების მიერ შედგენილ მათემატიკური მოდელების მიერ განსაზღვრულ მნიშვნელობაზე დიდია [26]. დიაგრამაზე №1 მოყვანილია ექსპერიმენტის შედეგად და მოდელით განსაზღვრული მონაცემები მოწოდებული Landis და Pappenheimer-ის მიერ.

**პლავების ოსმოსური წნევის დამოკიდებულება ხილის
კონცენტრაციაზე**



დიაგრამა №1

ქოფისიანების სვლილა სილის კონსენზრაციის სვლილაბისას



დიაგრამა №2

როგორც დიაგრამიდან №1 ვხედავთ ექსპერიმენტალური და მოდელით განსაზღვრული მონაცემები ერთმანეთს ემთხვევა სანამ ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში მიაღწევს 40გ/ლ-ს, შემდეგ ეს მონაცემები ერთმანეთს შორდება გარკვეული კანონზომიერებით. ჩვენ მიერ ამ მონაცემების საფუძველზე დადგენილ იქნა, რომ 40გ/ლ-ს შემდეგ ოსმოსური წნევა იცვლება დაახლოებით შემდეგი კანონზომიერებით

$$\text{ოსმოსური წნევა (რეალური)} =$$

$$\text{ოსმოსური წნევა (მოდელით განსაზღვრული)} \cdot K$$

$$K = (\text{ცილის კონცენტრაცია} - 4)^{0.35}$$

K კოეფიციენტის ცვლილება ცილის კონცენტრაციის ცვლილების პარარელურად მოყვანილია დიაგრამაზე №2. კოეფიციენტი K გათვალისწინებული იქნება ჩვენ მიერ შედგენილი მოდელის გამოყენებისას კერძოდ როდესაც ცილის კონცენტრაცია მეტია 40 გ/ლ-ზე. (ცილის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა პლაზმაში შეადგენს დაახლოებით 73 გ/ლ-ს).

VI თავი

შედგენილი მოდელების ადექვატურობის შესწავლა

ფიზიოლოგიურ პირობებში

სამკომპარტმენტთან მოდელში შემავალი სიგნალების ფიზიოლოგიური პარამეტრების (ცხრილი 4) შეყვანის შემდეგ მიღებულ იქნა გამომავალი სიგნალების შემდეგი მნიშვნელობები (ცხრილი5):

ცხრილი №4

მაჩვენებელი	მნიშვნელობა	განზომილება
p_1	32,5	მმ.ვწყ.სვ
p_2	17,5	მმ.ვწყ.სვ
p_3	3	მმ.ვწყ.სვ
p_4	0	მმ.ვწყ.სვ
p_5	0	მმ.ვწყ.სვ
w_1	1.8	გ/100ml
w_2	4.0	გ/100ml
w_3	3.3	გ/100ml
w_4	0.01	გ/100ml
w_5	0.4	გ/100ml
T	310.15	K
R	8,31	H · m · K ⁻¹ · mol ⁻¹

σ_1	1	-
σ_2	0.9	-
σ_3	0.9	-

p_1 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის არტერიულ ბოლოში

p_2 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის ვენურ ბოლოში

p_3 ჰიდროსტატიული წნევა ქსოვილში (უჯრედშორის სივრცეში)

p_4 ცენტრალური არტერიული წნევა

p_5 ცენტრალური ვენური წნევა

w_1 ორგანიზმში წარმოქმნილი და უჯრედშორის სივრცეში მოხვედრილი ცილა.

w_2 ორგანიზმში (სისხლში) გარედან მოხვედრილი ცილა.

w_3 ორგანიზმში წარმოქმნილი და სისხლის მიმოქცევაში მოხვედრილი ცილა.

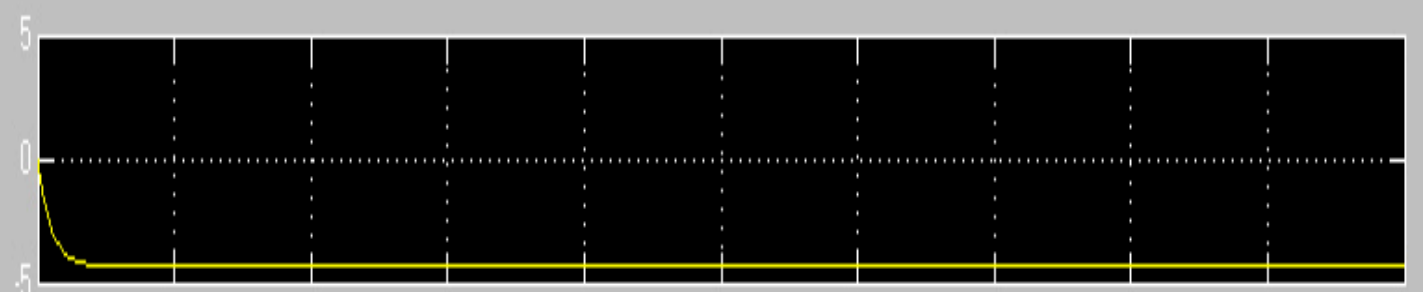
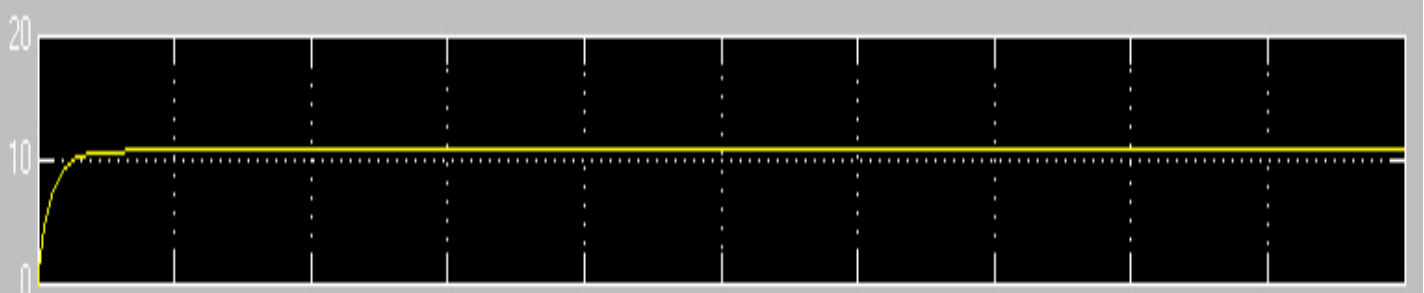
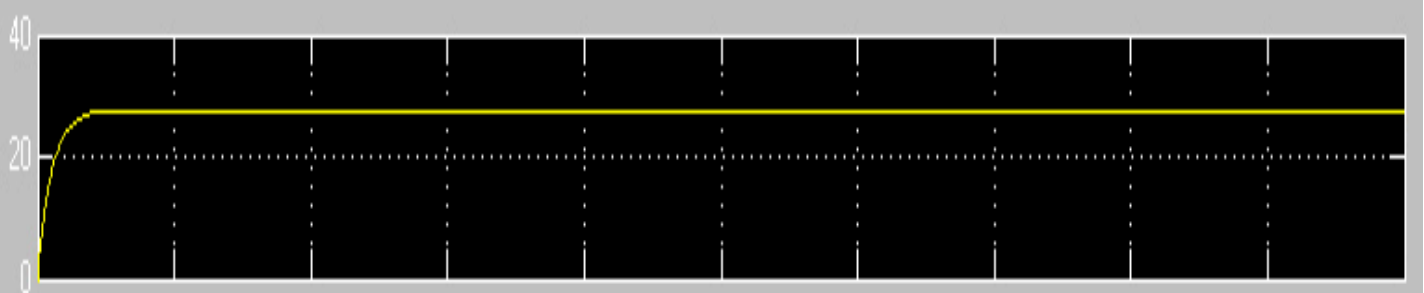
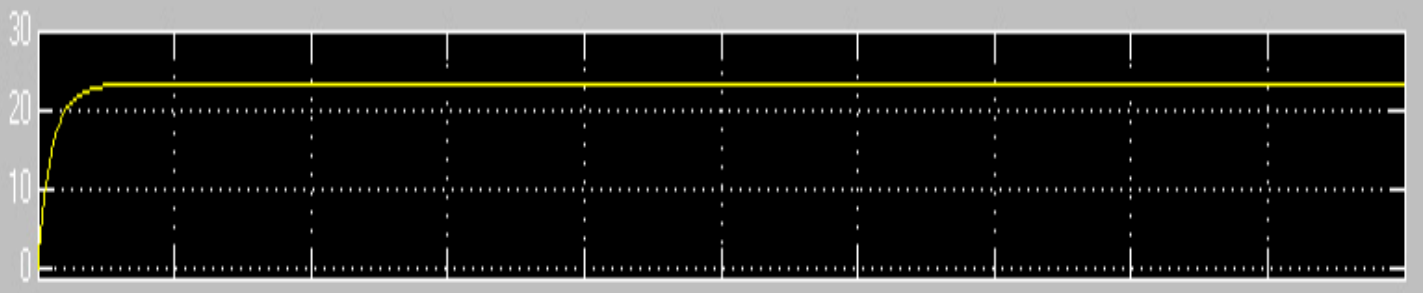
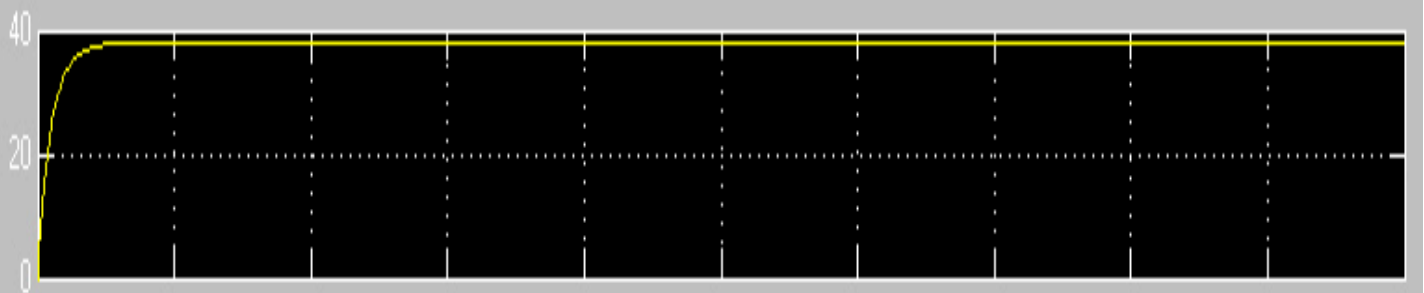
w_4 უჯრედშორის სივრციდან გასული ცილა (ლიმფური სისტემა)

w_5 კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში გადასული ცილა.

ცხრილი №5

გამომავალი სიგნალი	მნიშვნელობა
X_1 -კაპილარიდან გარეთ მიმართული წნევა (არტერიული ბოლო)	38.17
X_2 -კაპილარიდან გარეთ მიმართული წნევა (ვენური ბოლო)	23.17
X_3 -უჯრედშორის სივრციდან გარეთ მიმართული წნევა	27.54
X_1-X_3 ეფექტური ფილტრაციული წნევა	10.63
X_2-X_3 ეფექტური რეაბსორბციული წნევა	-4.37

დიაგრამებზე №3 და №5 მოყვანილია სამკომპარტმენტისანი მოდელის გამომავალი პარამეტრები, განსაზღვრული **simulink**-ის გარემოში.



დიაგრამა №3

ოთხკომპარტმენტის მოდელში შემავალი სიგნალების ფიზიოლოგიური პარამეტრების (ცხრილი 6) შეყვანის შემდეგ მიღებულ იქნა გამომავალი სიგნალების შემდეგი მნიშვნელობები (ცხრილი7):

ცხრილი №6

მაჩვენებელი	მნიშვნელობა	განზომილება
p_1	32,5	მმ.ვწყ.სვ
p_2	17,5	მმ.ვწყ.სვ
p_3	3	მმ.ვწყ.სვ
p_4	0	მმ.ვწყ.სვ
p_5	0	მმ.ვწყ.სვ
w_1	25	გ/100ml
w_2	40	გ/100ml
w_3	40	გ/100ml
w_4	33	გ/100ml
w_5	0.001	გ/100ml
w_6	0.9	გ/100ml
T	310.15	K
R	8,31	$H \cdot m \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$
σ_1	1	-
σ_2	0.9	-
σ_3	0.9	-

p_1 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის არტერიულ ბოლოში

p_2 ჰიდროსტატიული წნევა კაპილარის ვენურ ბოლოში

p_3 ჰიდროსტატიული წნევა ქსოვილში (უჯრედშორის სივრცეში)

p_4 არტერიული წნევის ცვლილება საწყისი მნიშვნელობიდან (ნორმა)

p_5 ცენტრალური ვენური წნევის ცვლილება საწყისი მნიშვნელობიდან (ნორმა)

w_1 ორგანიზმში წარმოქმნილი და უჯრედშორის სივრცეში მოხვედრილი ცილა.

w_2 ორგანიზმში (სისხლში) გარედან მოხვედრილი ცილა.

w_3 ორგანიზმში წარმოქმნილი და სისხლის მიმოქცევაში მოხვედრილი ცილა.

w_4 უჯრედშორის სივრციდან გასული ცილა (ლიმფური სისტემა)

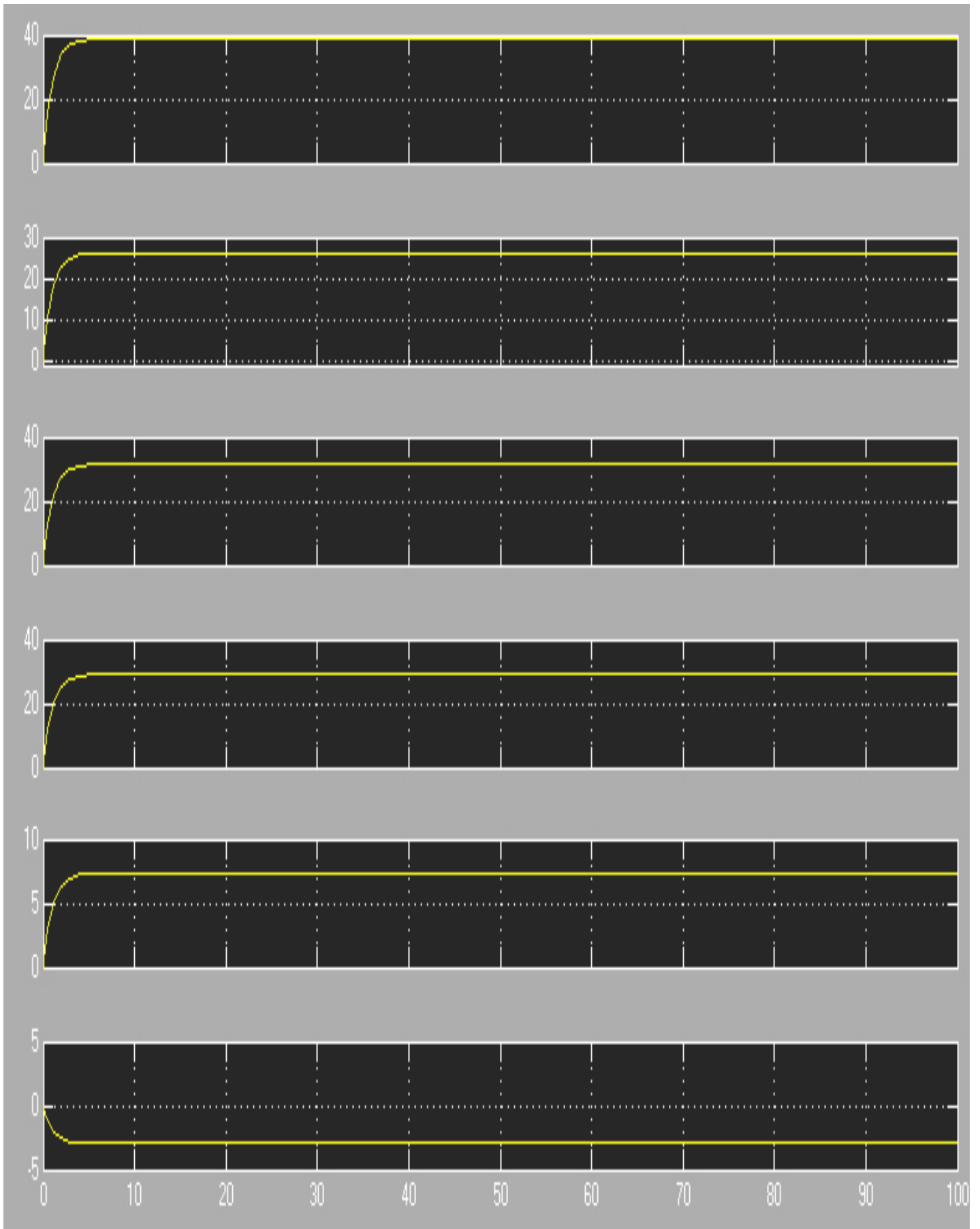
w_5 კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში გადასული ცილა (I და III კომპარტმენტში).

w_6 კაპილარიდან უჯრედშორის სივრცეში გადასული ცილა (II და IV კომპარტმენტში).

ცხრილი №7

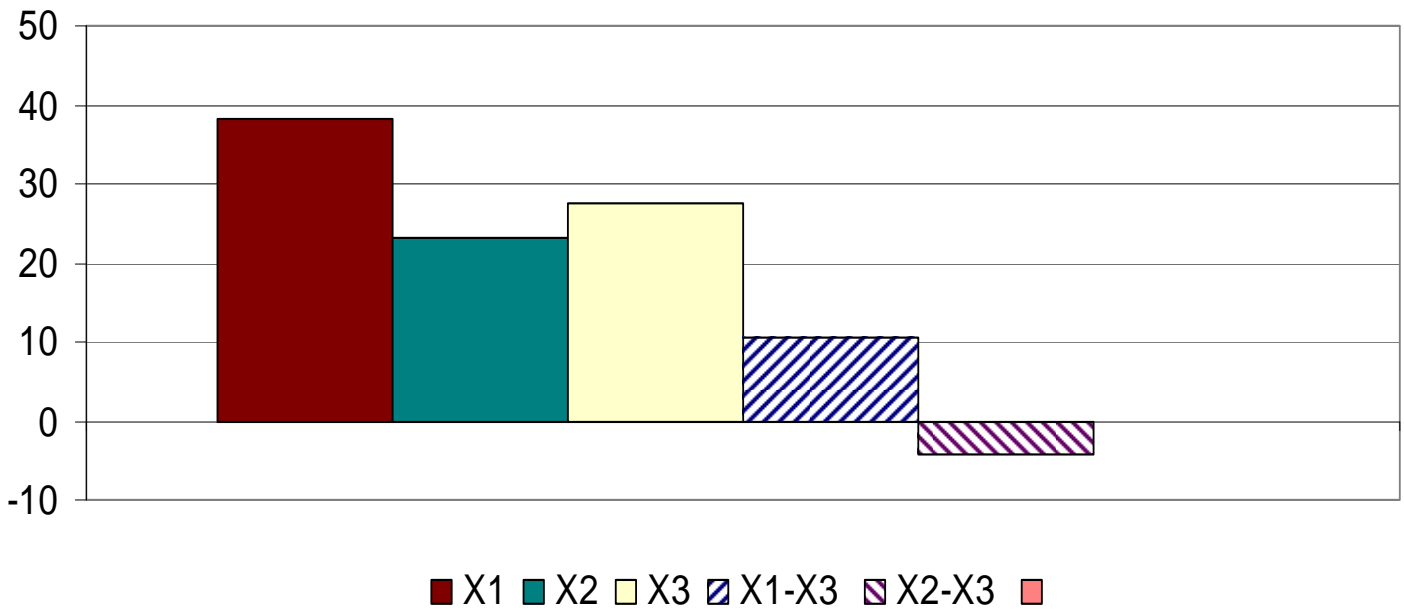
გამომავალი სიგნალი	მნიშვნელობა
<i>X₁-კაპილარიდან გარეთ მიმართული წნევა (არტერიული ბოლო, I და III კომპარტმენტში).</i>	38.95
<i>X₂-კაპილარიდან გარეთ მიმართული წნევა (არტერიული ბოლო II და IV კომპარტმენტში,)</i>	26.26
<i>X₃-უჯრედშორისი სივრციდან გარეთ მიმართული წნევა (III და II კომპარტმენტში)</i>	31.57
<i>X₃-უჯრედშორისი სივრციდან გარეთ მიმართული წნევა (IV და III კომპარტმენტში)</i>	29.25
<i>X₁-X₃ ეფექტური ფილტრაციული წნევა</i>	7.37
<i>X₂-X₄ ეფექტური რეაბსორბციული წნევა</i>	-2.99

დიაგრამებზე №4 და №6 მოყვანილია ოთხკომპარტმენტური მოდელის გამომავალი პარამეტრები, განსაზღვრული **simulink**-ის გარემოში.



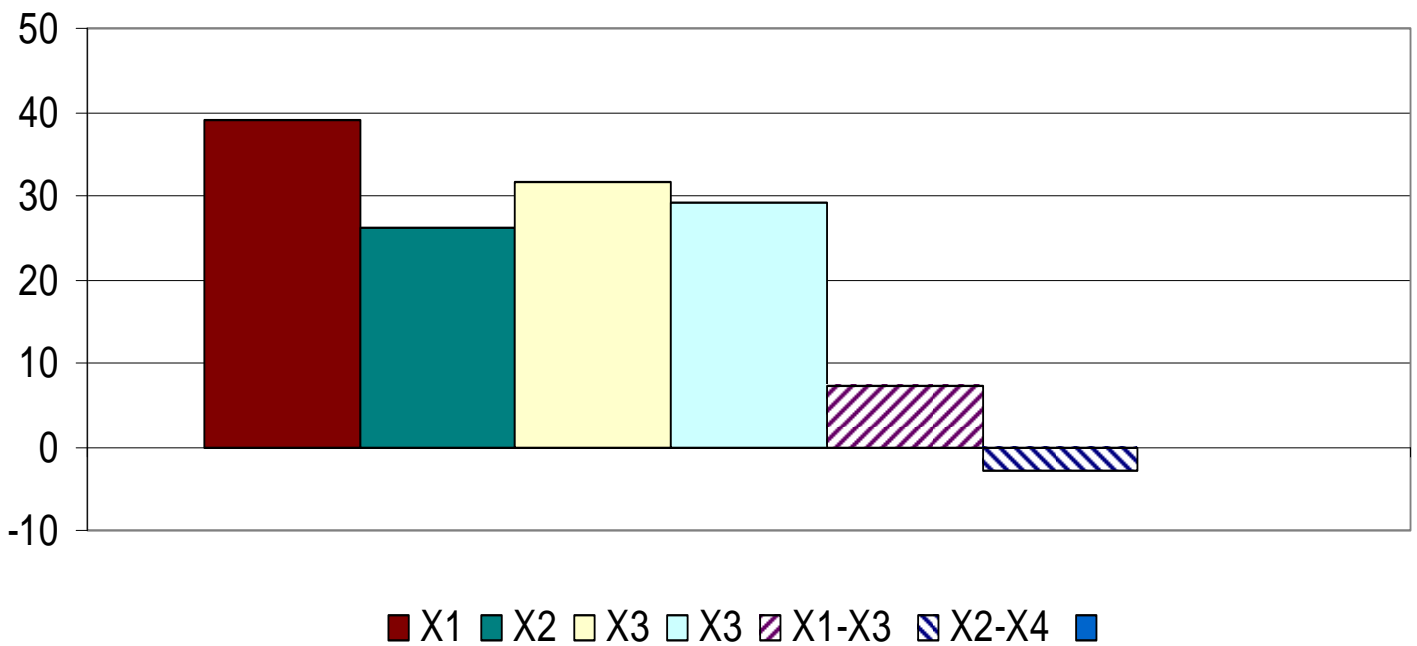
დიაგრამა №4

**პარამეტრების ფიზიკოლოგიური მნიშვნელობები
(სამკომპარტენტიანი მოღვაწე)**



დიაგრამა №5

**პარამეტრების ფიზიკოლოგიური მნიშვნელობები
(მოსამკომპარტენტიანი მოღვაწე)**



დიაგრამა №6

VII თავი

მოდელის ადექვატურობის შესწავლა სხვადასხვა

პათოლოგიური მდგომარეობისას

7.1 გულის უკმარისობა

როგორც ცნობილია გულის უკმარისობისას ადგილი აქვს გულის კუმშვადი ფუნქციის შესუსტებას და ცენტრალური ვენური წნევის ზრდას. შედეგად იცვლება სითხის გადანაწილება სისხლსა და ქსოვილებს შორის, ადგილი აქვს ქსოვილების შემუპებას უჯრედშიდა სივრცეში სითხის ჭარბი დაგროვების გამო. (ფილტრაცია აჭარბებს რეაბსორბციას.

სამკომპარტმენტთან მოდელში შემავალი სიგნალების ფიზიოლოგიური პარამეტრების შეყვანის შემდეგ, შეცვლილ იქნა ცენტრალური ვენური წნევის მნიშვნელობა და მიღებულ იქნა გამომავალი სიგნალების შემდეგი მნიშვნელობები, ვენური წნევის სხვადასხვა ციფრებისას (ცხრილი 9):

ცხრილი №9

<i>გამომავალი სიგნალი</i>	<i>ვენური წნევა</i> <i>+2</i>	<i>ვენური წნევა</i> <i>+4</i>	<i>ვენური წნევა</i> <i>+6</i>
X_1	40.17	42.17	44.17
X_2	25.17	27.17	29.17
X_3	27.54	27.54	27.54
X_1-X_3	12.63	14.63	16.63
X_2-X_3	-2.37	-2.37	1.63

როგორც ცხრილიდან ვხედავთ ცენტრალური ვენური წნევის ზრდისას მნიშვნელოვნად მცირდება ეფექტური რეაბსორბციული წნევა და იზრდება ეფექტური ფილტრაციული წნევა შედეგად ადგილი აქვს სხვადასხვა ორგანოში შეშუპების ჩამოყალიბებას, რაც თითქმის მთლიანად განსაზღვრავს გულის უკმარისობის სიმპტომოკომპლექსს.

ოთხკომპარტმენტთან მოდელში შემავალი სიგნალების ფიზიოლოგიური პარამეტრების შეყვანის შემდეგ, შეცვლილ იქნა ცენტრალური ვენური წნევის მნიშვნელობა და მიღებულ იქნა გამომავალი სიგნალების შემდეგი მნიშვნელობები, ვენური წნევის სხვადასხვა ციფრებისას (ცხრილი 10):

ცხრილი №10

გამომავალი სიგნალი	ვენური წნევა +2	ვენური წნევა +4	ვენური წნევა +6
X_1	40.95	42.94	44.95
X_2	28.26	30.26	32.26
X_3	31.57	31.57	31.57
X_4	29.25	29.25	29.25
X_1-X_3	9.37	11.37	13.37
X_2-X_4	-0.99	1.01	3.01

როგორც ცხრილიდან ვხედავთ ოთხკომპარტმენტისანი მოდელი, მოცემული პარამეტრებით, უფრო მეტად რაგირებს ვენური წნევის ცვლილებაზე. ოთხკომპარტმენტისანი მოდელის მნიშვნელოვან უპირატესობად შეიძლება ჩაითვალოს ის, რომ მისი საშუალებით შესაძლებელია დავაკვირდეთ წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესს სხვადასხვა ტიპის კაპილარებში, ანუ სხვადასხვა ორგანოში, კომპარტმენტებში ცილის გამავლობის ცვლილების შედეგად (w_5 , w_6).

გულის უკმარისობის მკურნალობის პროცესში მნიშვნელოვანია ქსოვილებში სითხის დაგროვების შემცირება, ამ მიზნის მისაღწევად გამოყენებულ პრეპარატებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია შარდმდენ და ცილის პრეპარატებს (ალბუმინი). მათი გამოყენებით მიიღწევა პლაზმაში ცილის კონცენტრაციის გაზრდა, რაც თავის მხრივ გაზრდის ეფექტურ რეაბსორბციულ წნევას და შედეგად შეამცირებს შეშუპებას.

ჩვენ მიერ შედგენილი მოდელები საშუალებას იძლევა განისაზღვროს პლაზმაში ცილის კონცენტრაციის ის მნიშვნელობა, რაც გამოიწვევს ეფექტური რეაბსორბციული წნევის გაზრდას და სითხეს გადაიყვანს ქსოვილებიდან სისხლძარღვებში. ცხრილში ¹¹ ნაჩვენებია თუ თითქმის როგორ უბრუნდება რეაბსორბციული წნევა ფიზიოლოგიურ მნიშვნელობას, გაზრდილი ვენური წნევის პირობებში პლაზმაში ცილის კონცენტრაციის გაზრდის შედეგად.

ცხრილი №11

<i>გამომავალი სიგნალი</i>	<i>ვენური წნევა +4, პლაზმაში ცილის კონცენტრაცია 7.3</i>	<i>ვენური წნევა +4, პლაზმაში ცილის კონცენტრაცია 7.</i>
X_1	42.94	44.95
X_2	30.26	32.26
X_3	31.57	35.78
X_4	29.25	33.47
X_1-X_3	11.37	9.16
X_2-X_4	1.01	-1.2

7.2 არტერიული ჰიპერტენზია

ცნობილია, რომ კაპილარებში წნევის ციფრები არტერიულ ჰიპერტენზიაზე მნიშვნელოვნად არ რეაგირებს და არტერიული წნევის ცვლილებისას წნევა კაპილარებში შედარებით მუდმივია, (შეიძლება შეიცვალოს 3-5 მმ.ვწყ.სვ-ით). გამოვიკვლიოთ ჩვენ მიერ შედგენილი მოდელების საშუალებით წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესები დაბალი და მაღალი არტერიული წნევის პირობებში (150-190 და 105-80 მმ.ვწყ.სვ). ცხრილი №12

ცხრილი №12. სამკომპარტმენტიანი მოდელი

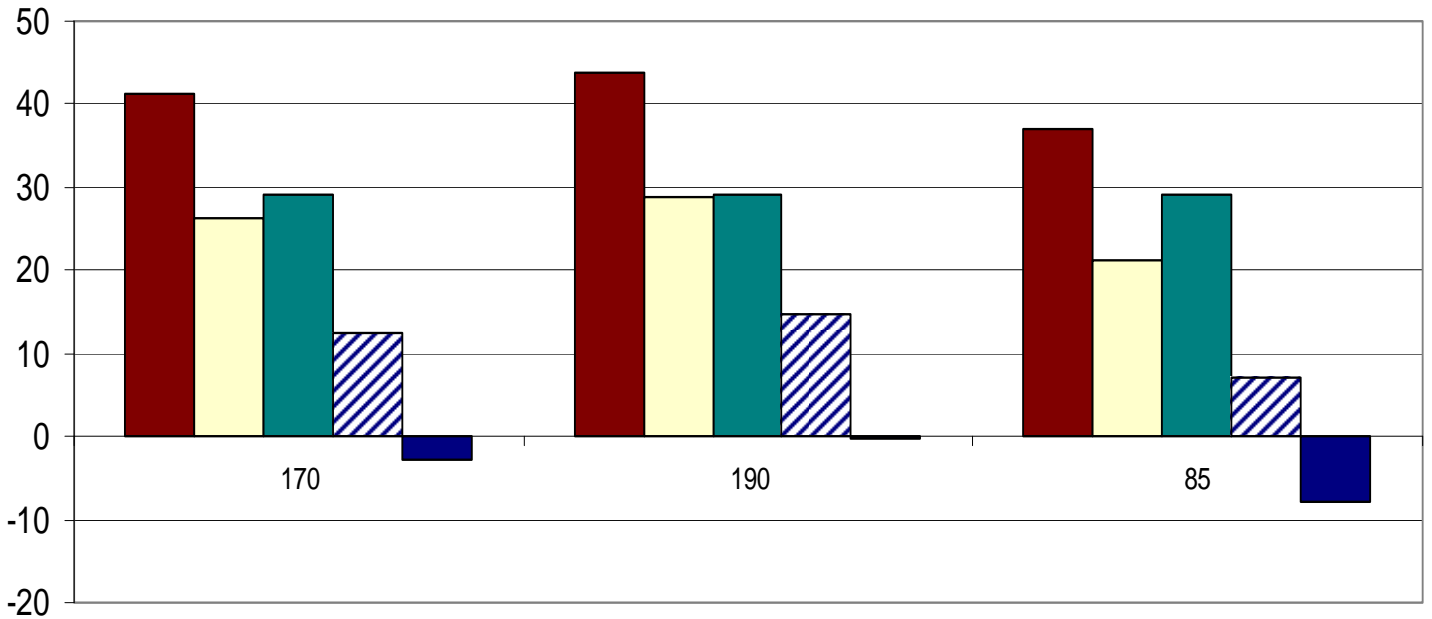
<i>გამომავალი სიგნალი</i>	<i>საშ. არტერიული წნევა 170</i>	<i>საშ. არტერიული წნევა 190</i>	<i>საშ. არტერიული წნევა 85</i>
X_1	41.19	43.69	36.9
X_2	26.19	28.69	21.19
X_3	29.03	29.03	29.03
X_1-X_3	12.6	14.66	7.16
X_2-X_3	-2.84	-0.34	-7.84

ცხრილი №13. ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი

<i>გამომავალი სიგნალი</i>	<i>საშ. არტერიული წნევა 170</i>	<i>საშ. არტერიული წნევა 190</i>	<i>საშ. არტერიული წნევა 85</i>
X_1	4.45	43.95	36.45
X_2	27.73	30.23	22.73
X_3	31.57	31.57	31.57
X_4	30.29	30.29	30.29
X_1-X_3	9.87	12.37	4.87
X_2-X_4	-2.55	-0.05	-7.55

როგორც ცხრილებიდან ვხედავთ არტერიული წნევის ცვლილება. ვენური წნევის ცვლილებაზე ბევრად ნაკლებ ზემოქმედებას ახდენს წყლის ფილტრაცია- რეზორბციის პროცესზე მიკროცირკულატორულ სისტემაში. დიაგრამებზე №7-8 გამოსახულია მოდელების გამომავალი პარამეტრები სტაციონარულ რეჟიმში.

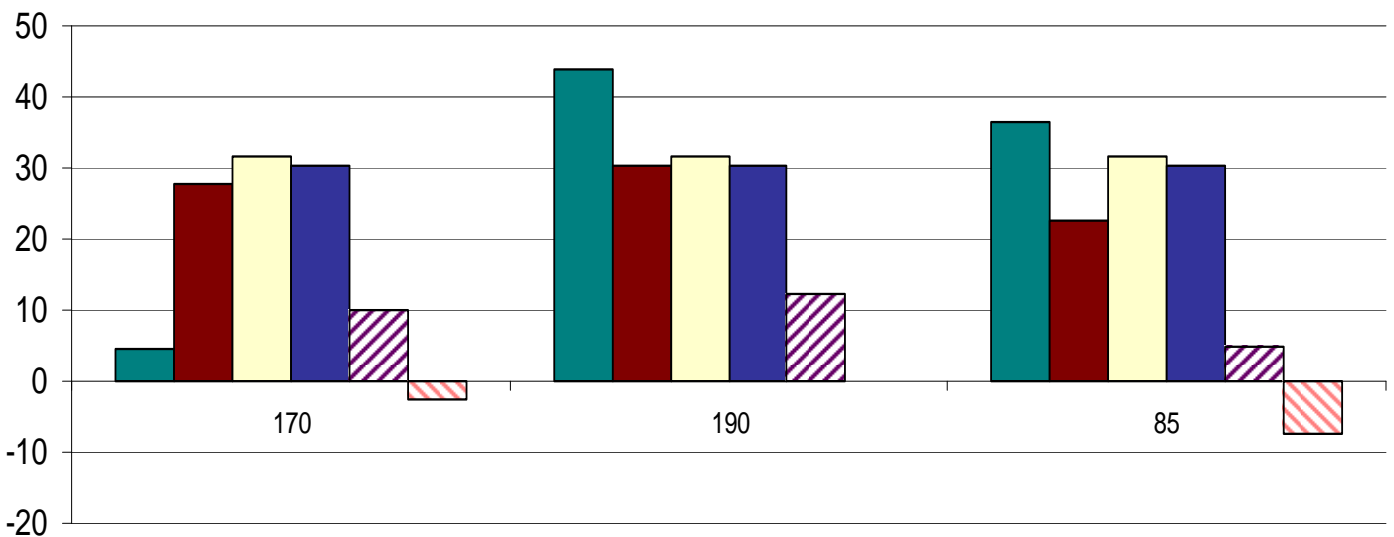
არტერიული ჰიპერტენზია და ჰიპოტენზია (სამკომპარტენტიანი მოღვაწე)



■ X1 ■ X2 ■ X3 ■ X1-X3 ■ X1-X4

დიაგრამა №7

არტერიული ჰიპერტენზია და ჰიპოტენზია (ოთხკომპარტენტიანი მოღვაწე)



■ X1 ■ X2 ■ X3 ■ X4 ■ X1-X3 ■ X1-X4

დიაგრამა №8

7.3 გაუწყლოვნება

გაუწყლოვნება ვითარდება სითხის დიდი რაოდენობით დაკარგვის შემთხვევაში სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობისას (ფაღარათი, პირღებინება და სხვ.) სითხის დაკარგვის შემთხვევაში ადგილი აქვს სისხლში ცილის კონცენტრაციის მნიშვნელოვან ზრდას. შევისწავლოთ სამკომპარტმენტიანი მოდელის გამოყენებით წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესი გაუწყლოვნების პირობებში (ცხრილი №14).

ცხრილი №14. სამკომპარტმენტიანი მოდელი

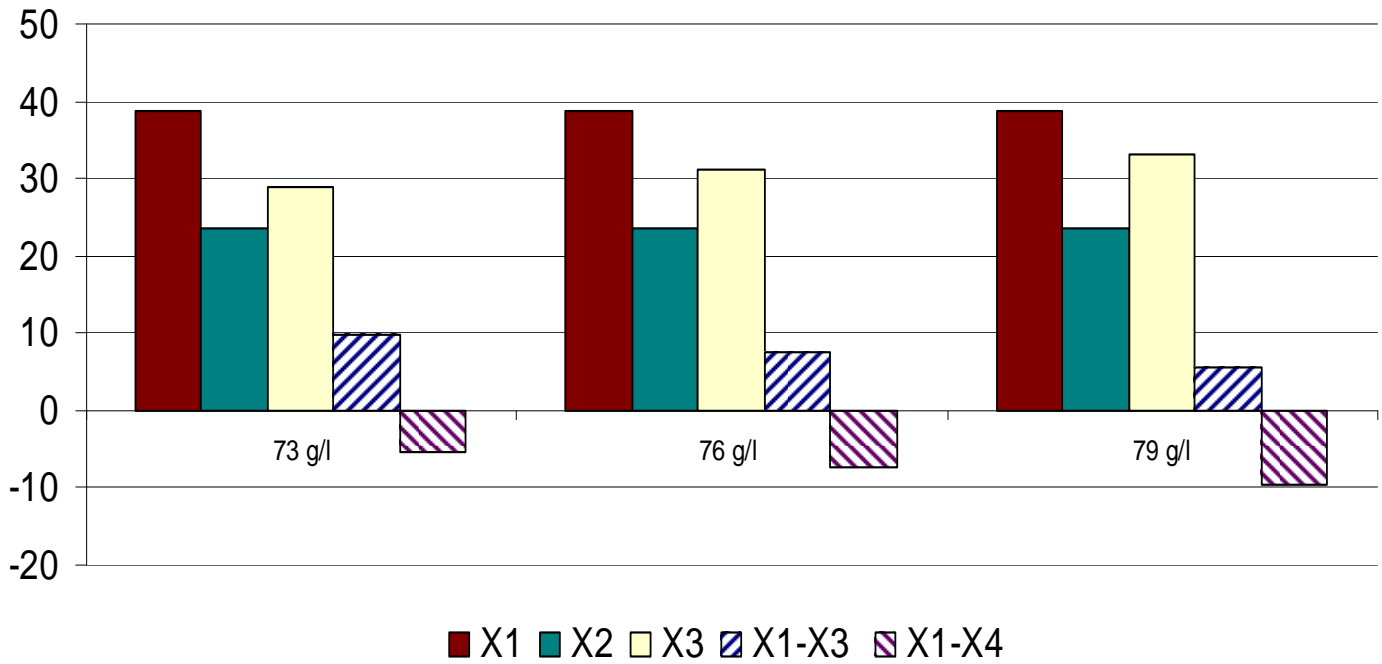
<i>გამომავალი სიგნალი</i>	<i>ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში 73 გ/ლ</i>	<i>ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში 76 გ/ლ</i>	<i>ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში 79 გ/ლ</i>
X_1	38.69	38.69	38.69
X_2	23.69	23.69	23.69
X_3	29.03	31.12	33.24
X_1-X_3	9.66	7.56	5.45
X_2-X_3	-5.34	-7.44	-9.55

ცხრილი №15. ოთხკომპარტმენტისანი მოდელი

<i>გამომავალი სიგნალი</i>	<i>ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში 73 გ/ლ</i>	<i>ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში 76 გ/ლ</i>	<i>ცილის კონცენტრაცია პლაზმაში 79 გ/ლ</i>
X_1	38.95	38.95	38.95
X_2	26.26	26.26	26.26
X_3	31.57	33.67	35.78
X_4	29.25	31.35	33.47
X_1-X_3	7.37	5.28	3.16
X_2-X_4	-2.99	-5.09	-7.2

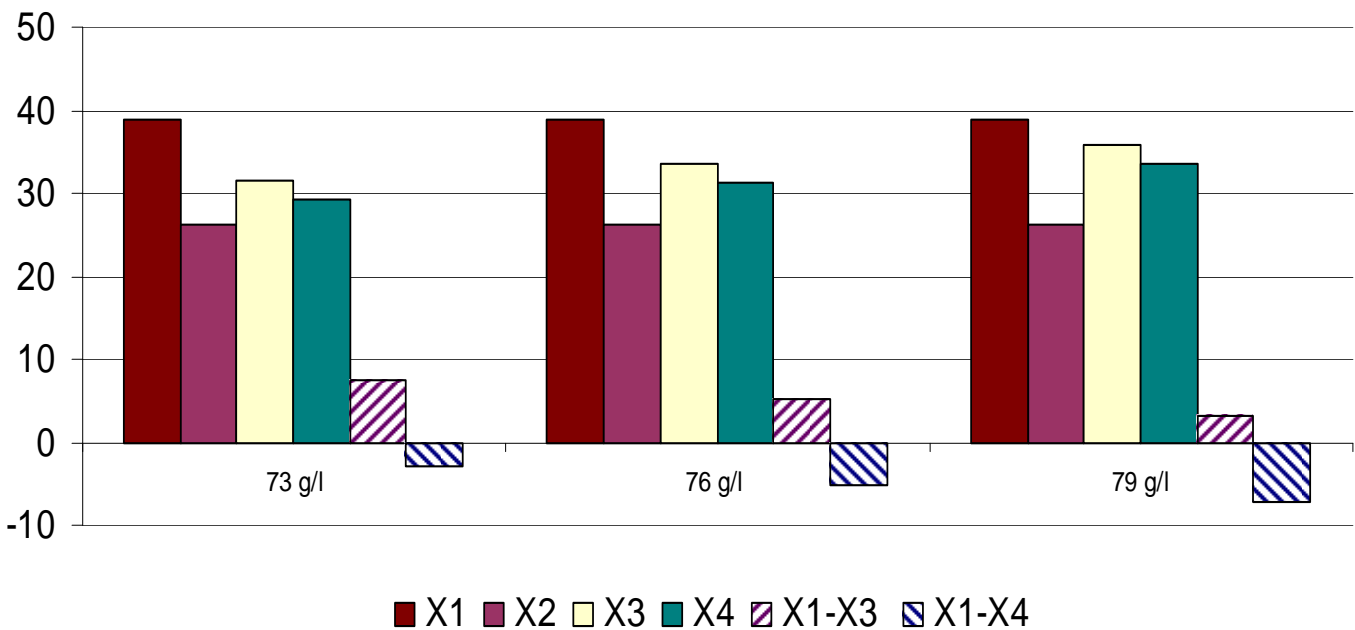
როგორც ცხრილებიდან ვხედავთ სითხის დიდი რაოდენობით დაკარგვისას ადგილი აქვს პლაზმის ონკოზური წნევის მნიშვნელოვან წრდას რაც იწვევს ქსოვილებიდან სისხლძარღვებში სითხის გადასვლას, რაც კომპენსატორული მექანიზმია, ამ საშუალებით ორგანიზმი ცდილობს შეინარჩუნოს არტერიული წნევა, რომელიც ეცემა სითხის დაკარგვის შემთხვევაში. დიაგრამებზე №9-10 გამოსახულია მოდელების გამომავალი პარამეტრები სტაციონარულ რეჟიმში.

გაუნყლოვნება (საეკომპარატიონო მონაცემები)



დიაგრამა №9

გაუნყლოვნება (ოთხეკომპარატიონო მონაცემები)



დიაგრამა №10

თ ა ვ ი VIII

მიღებული შედეგების განხილვა

მიკროცირკულატორული სისტემის შესწავლა მათემატიკური მოდელირების საშუალებით ძალიან აქტუალური საკითხია. კაპილარული სისტემის ადექვატური მათემატიკური მოდელი საშუალებას მისცემს მკვლევარებს და მედიკოსებს დააკვირდნენ მათში მიმდინარე პროცესებს სხვადასხვა პირობებში, გაკეთონ ჩარევის ეფექტურობის პროგნოზი.

ჩვენ მიერ შედგენილია კაპილარულ სისტემაში მიმდინარე წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის მოდელი მართვის თეორიაში კარგად ცნობილი მდგომარეობის სივრცის მეთოდისა და კომპარტმენტული მოდელირების გამოყენებით. მოდელის საფუძველს წარმოადგენს სტარლინგის მიერ მოწოდებული ჰიპოთეზა წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესის შესახებ. აგრეთვე მოდელში განხორციელებულია სტარლინგის მოდელისაგან განსხვავებული მიდგომები.

სტარლინგის მოდელში წყლის ცვლის პროცესში კაპილარებსა და ქსოვილებს შორის ძირითადად ოსმოსური და ჰიდროსტატიკური წნევის მნიშვნელობები მონაწილეობს. გამოვლინდა, რომ ორგანიზმში ოსმოსური წნევა არ იცვლება ცილის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულად და მისი ცვლილება გარკვეულ ფარგლებში არაწრფივია და ოსმოსური წნევა (რეალური) მნიშვნელოვნად განსხვავდება მათემატიკური მოდელების მიერ განსაზღვრული წნევისაგან. ჩვენ მიერ შედგენილ მოდელებში გათვალისწინებულია ეს არაწრფივობა. ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებზე დაყრდნობით გამოთვლილია კოეფიციენტი, რომელიც განაპირობებს ოსმოსური წნევის ცვლილების ასეთ კანონზომიერებებს. კერძოდ დადგენილია, რომ პლაზმის ოსმოსური წნევის ცვლილება, გარკვეული ცილის კონცენტრაციის (40გ/ლ) ზემოთ, იცვლება ცილის კონცენტრაციის მიმართ წრფივად, ხოლო შემდეგ ექსპერიმენტალური მონაცემები შორდება მოდელით განსაზღვრულს კოეფიციენტით: $KKK=(\text{ცილის კონცენტრაცია} - 4)^{0.35}$

აგრეთვე სტარლინგის მოდელში დაშვებულია, რომ უჯრედშორის სივრცეში ცილის კონცენტრაცია ყველგან ერთნაირია. ბოლო წლების კვლევებში კი გამოიკვეთა, რომ კაპილარის არტერიულ ბოლოში ცილის კონცენტრაცია რამოდენიმეჯერ მცირეა ვიდრე ვენურ ბოლოში.

ყოველივე ამის გათვალისწინებით ჩვენ მიერ შედგენილ იქნა ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი სადაც გათვალისწინებულია უჯრედშორის სივრცეში ცილის კონცენტრაციის ასეთი ცვლილებები, რაც განპირობებულია კაპილარის გამავლობით ცილების მიმართ. როგორც ცნობილია კაპილარის გამავლობა იზრდება არტერიული ბოლოდან ვენური ბოლოსაკენ. შესაბამისად ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი საშუალებას მოგვცემს შევისწავლოთ წყლის მიმოცვლის პროცესები კაპილარებში ცილის მიმართ სხვადასხვა გამავლობით-ანუ სხვადასხვა ორგანოს მიკროსისხლძარღვები და მათში მიმდინარე ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესები.

შესწავლილია შედგენილი მოდელების მდგრადობა, დაკვირვებადობა და მართვადობა. ფიზიოლოგიური პარამეტრების შეყვანის შემდეგ გამოვლინდა მოდელების ადექვატურობა ლიტერატურაში არსებულ ექსპერიმენტალურ მონაცემებთან, უმნიშვნელო ცდომილებით. გამოვლინდა, რომ ოთხკომპარტმენტიანი მოდელის მიერ განსაზღვრული პარამეტრები უფრო ახლოს არის ექსპერიმენტალურ მონაცემებთან, თუმცა მიგვაჩნია, რომ საჭიროა მისი უფრო დეტალური შესწავლა და აპრობირება მედიკო-ბიოლოგიურ დაწესებულებაში.

აგრეთვე შესწავლილია მოდელების მიერ განსაზღვრული პროცესები სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების შემთხვევაში-არტერიული ჰიპერტენზია, არტერიული ჰიპოტენზია, გულის უკმარისობა, გაუწყლოვნება. გამოვლინდა, რომ მოდელების საშუალებით შესაძლებელია დავაკვირდეთ წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესს მაღალი ცენტრალური ვენური წნევის პირობებში. ნაჩვენებია, რომ მოდელი განსაზღვრავს ვენური წნევის იმ მნიშვნელობებს, რომლის შემდეგ ადგილი აქვს ქსოვილების შეშუპებას. ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი საშუალებას გვაძლევს დავაკვირდეთ შეშუპების ჩამოყალიბებას სხვადასხვა ორგანოს ქსოვილებში- ცილების მიმართ კაპილარების გამავლობის ცვლილებით. აგრეთვე შეიძლება მოდელის

საშუალებით გავაკეთოთ ძალიან მნიშვნელოვანი პროგნოზი გულის უკმარისობის პირობებში ცილის პრეპარატებითა და შარდმდენებით მკურნალობისას.

მოდელების შესწავლისას მაღალი და დაბალი არტერიული წნევის პირობებში გამოვლინდა, რომ წნევა კაპილარებში შედარებით მუდმივია არტერიული წნევის ცვლილების ფართო დიაპაზონში, რაც მთლიანად ემთხვევა ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს.

გაუწყლოვნების პირობებში მოდელები განსაზღვრავენ ეფექტური რეაბსორბციული წნევის ზრდას, რაც შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას გაუწყლოვნებისას ორგანიზმში სითხის შეყვანის შედეგების პროგნოზირებისათვის.

მოდელები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა პათოფიზიოლოგიური მდგომარეობებზე დაკვირვების მიზნით, აგრეთვე მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ მოდელები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის თანაარსებობის შემთხვევაში. მაგ: გულის უკმარისობა და არტერიული ჰიპოტენზია ან ჰიპერტენზია, გაუწყლოვნება და არტერიული ჰიპოტენზია და სხვ.

დასკვნები

- შედგენილი სამკომპარტმენტოანი და ოთხკომპარტმენტოანი მოდელები ადექვატურად ასახავს კაპილარულ სისტემაში წყლის-ფილტრაცია რეაბსორბციის პროცესებს ფიზიოლოგიურ პირობებში.
- მოდელების შედარებითი ანალიზისას გამოვლინდა მათ მიერ განსაზღვრული პარამეტრებს შორის მცირედი განსხვავებები. ოთხკომპარტმენტოანი მოდელის მიერ განსაზღვრული სიდიდეები უფრო ახლოს არის ლიტერატურაში არსებულ ექსპერიმენტალურ მონაცემებთან.
- მოდელები საშუალებას გვაძლევს დავაკვირდეთ ქსოვილების შეშუპების პროცესს გულის უკმარისობისას, აგრეთვე გულის უკმარისობის სამკურნალოდ გარკვეული მედიკამენტების გამოყენებისას (შარდმდენები, ცილის პრეპარატები, ნიტრატები), გვაძლევს საშუალებას განისაზღვროს მათი დოზადამოკიდებული ეფექტი, სხვადასხვა ცენტრალური ვენური წნევის პირობებში.

- მოდელები საშუალებას გვაძლევს დაკვირდეთ ქსოვილებში წყლის მიმოცვლის პროცესებს არტერიული ჰიპერტენზიისა და ჰიპოტენზიის პირობებში. მოდელის მიერ განსაზღვრული წნევა კაპილარულ სისტემაში მაღალი და დაბალი არტერიული წნევის პირობებში, მთლიანად ემთხვევა ლიტერატურაში მოყვანილ, ექპერიმენტის შედეგად მიღებულ მონაცემებს. კერძოდ არტერიული წნევის ცვლილების ფართე დიაპაზონში, მოდელი განსაზღვრავს კაპილარში წნევის ძალიან მცირე ცვლილებებს.
- ოთხკომპარტმენტიანი მოდელი, რომელშიც გათვალისწინებულია სხვადასხვა კაპილარების გამავლობა ცილების მიმართ, (რაც უგულვეყოფელია სტარლინგის მოდელში) საშუალებას გვაძლევს დავაკვირდეთ ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ პროცესებს სხვადასხვა ორგანოს ქსოვილებში, კაპილარის გამავლობის ცვლილების გზით (სხვადასხვ ორგანოს კაპილარები ხასიათდებიან სხვადასხვა ხარისხის გამავლობით).
- შესწავლილია მოდელების ადექვატურობა გაუწყლოვნების პირობებში. მოდელი საშუალებას მისცემს მკვლევარებს დააკვირდნენ წყლის მიმოცვლის პროცესს გაუწყლოვნებისას. შესაძლებელია განისაზღვროს გაუწყლოვნებისას ორგანიზმში შესაყვანი წყლის რაოდენობა.
- შედგენილი მოდელები საშუალებას გვაძლევს დავაკვირდეთ მიკროცირკულატორულ სისტემაში წყლის მიმოცვლის პროცესებს სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობისას და აგრეთვე მათი თანაარსებობისას.
- შედგენილი მოდელები საშუალებას გვაძლევს დავაკვირდეთ მიკროცირკულატორულ სისტემაში წყლის მიმოცვლის პროცესებს, სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატების შეყვანისას, მათი ეფექტების გარკვეული პროგნოზირებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- მნიშვნელოვანად მიგვაჩნია ჩვენ მიერ შედგენილი მოდელების გამოყენება ბილოგებისა და მედიკოსების მიერ, კაპილარულ სისტემაში სხვადასხვა

პირობებში, წყლის ფილტრაცია-რეაბსორბციის პროცესებზე დაკვირვების მიზნით.

➔ მნიშვნელოვანად მიგვაჩნია მოდელების გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, გულის უკმარისობის მართვისას, სხვადასხვა სამკურნალო საშუალების ეფექტის გარკვეული პროგნოზირების მიზნით.

➔ მნიშვნელოვანად მიგვაჩნია შედგენილი მოდელების გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, გაუწყლოვნების, ჰიპოპროტეინემიის, არტერიული ჰიპერტენზიის და ჰიპოტენზიის დაკვირვებისა და სხვადასხვა ჩარევის ეფექტურობის პროგნოზირების მიზნით.

ლიტერატურა:

1. რ. კუპრავა, ზ. ლურჯაია “ადამიანის კაპილარული სისხლის მიმოქცევის მათემატიკური მოდელი” საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის შრომათა კრებული № 1(451) 2003. გვ. 44-47.
2. გუგუშვილი, რ. ხუროძე “მართვის თეორია” გამომცემლობა ტექნიკური უნივერსიტეტი 1999წ.
3. მ. როგავა 2001 “კარდიომიოპათიის მქონე ავადმყოფებში მანკიერი წრის კლინიკური ასპექტები” შრომათა კრებული II ტომი, “შინაგანი მედიცინის მიღწევები და პრობლემები-2001” გვ. 6-9.
4. მ. როგავა სელენისა და რუბიდიუმის ნაერთების გავლენა კონტრაქტიულ ცილათა სისტემის კუმშვადობის უნარზე ციტოკინდამოკიდებული ინდუცირებული ჰეპატიტის მოდელირებისას ანვითარებული მიოკარდიუმის დისფუნქციის დროს 97-100 2003 №4
5. მ. როგავა, ზ. ლურჯაია გულის უკმარისობის კორექციის მიდგომები და პერსპექტივები მოლეკულური ბიოლოგიის მიღწევათა სპექტრში ჟურნ. ”კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა” №4 2003. გვ. 72-84.

6. მ. როგავა, ზ. ლურჯკაია “გულის ქრონიკული უკმარისობის სინდრომით შეპყრობილ პაციენტთა პერიფერიული სისხლის იმუნოფენოტიპირების ზოგიერთი ასპექტები” ჟურნ. კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა 14 2004 გვ. 47-51
7. რ. კუპრავა, ზ. ლურჯკაია “კაპილარულ სისტემაში მიმდინარე წყლის ფილტრაციისა და ნივთიერებათა ცვლის პროცესები გულის უკმარისობის პირობებში” საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია, მართვის სიტემების ინსტიტუტის სამეცნიერო კონფერენციის შრომათა კრებული 468-471. 2004
8. რ. კუპრავა, ზ. ლურჯკაია “კაპილარულ სისტემაში მიმდინარე წყლის ფილტრაციისა და ნივთიერებათა ცვლის პროცესები გულის უკმარისობის პირობებში” საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია, მართვის სიტემების ინსტიტუტის სამეცნიერო კონფერენციის შრომათა კრებული 400-411. 2004
9. რ.კუპრავა, ზ. ლურჯკაია “ადამიანის კაპილარული სისტემის მათემატიკური მოდელი” საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის შრომათა კრებული №1(451) 2004
10. Амосов Н. М., Палец Б. Л., Агапов Б. Т., Ермакова И. И., Лябах Е. Г., Пацкин С. А., Соловьев В. П.. Теоретические исследования физиологических систем, «Наукова думка», Киев, 1977 .
11. Амосов Н. М., регуляция жизненных функций и кивернетика, «Наукова думка», Киев, 1964.
12. Амосов Н. М., Лищук В. А., Палец Б. Л., Пацкина С. А., Ермакова И. И., Лябах Е. Г, Алгоритмическое обеспечение модели внутренней сферы организма. СБ. «Управление и информационные процессы в живой природе», «Наука», М., 1971.
13. Амосов Н. М., Остапов Ю. Г.. Математическое моделирование метаболизма клетки. СБ. «Проблемы кибернетики», вып. 25, «Наука», М., 1972.
14. Антомонов Ю. Г., Кифоренко С. И., Миккульская И. А., Пароконная Н. К., Математическая теория системы сахара крови. «Наукова думка» Киев, 1971.

15. Антомонов Ю. Г., Моделирование биологических систем. Справочник, «Науков думка», Киев, 1977.
16. А. В. Пантелеев, А. С. Бортаковский “теория управления в примерах и задачах” Москва, изд. “Высшая школа” 2003.
17. Белецкий Ю. Б., Безуглов В. П., О возможности применения методов теории автоматического управления для анализа изменений артериального давления после физических нагрузок. СБ. «Проблемы управления функциями организма человека и животных», изд. Научного совета по кибернетике, М., 1973
18. Беликова М. А., Ляпунов А. А., Старовойтова Э. П., Системный подход к математическому моделированию эндокринной системы и системы кровообращения. СБ. «Проблемы кибернетики» вып. 25, М., 1972.
19. Бетранф Л., Общая теория систем – критический обзор. СБ. «исследования по общей теории систем», «Прогрес» М., 1969
20. Брайнес С. Н., Свечинский В. Б., К общей теории управления в целом организме в норме и патологии, СБ. «Биологическая и медицинская кибернетика», «Медицина» М., 1971.
21. Вериго В. В., Скотникова Г. А.. Математическая модель кооперативного иммунного ответа. СБ. «математическая теория биологических процессов», изд. Научного совета по кбернетике, Калининград, 1976.
22. Гринченко С. Н.. Загускин С. Л.. Загускина Л. Д., Модель оптимизации энегргетики нейрона. СБ. « Проблемы бионики» вып. 15, «Выща школа», Харьков, 1975.
23. Дартау Л. А., Модель энергообмена организма как гомеостатическая система управления .СБ. «Биологическая и медицинская кибернетика», изд. Научного совета по кибернетике, М. Л., 1974.
24. Деруссо П., Рой Р., Клоуз Ч., Пространство состояний в теории управления, «Мир», М., 1970.

25. Д р и ш е л Г., Регулирование уровня сахара крови . СБ. «Процессы регулирования в биологии», ИЛ, М., 1960.
26. К. Каро Механика кровообращения (1981)
27. Капелько ВИ. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000; 40:78 - 92.
28. Л е в а д н ы й В. Г., Энергетически оптимальные структурные параметры бронхиального дерева. СБ. «Вопросы кибернетики», изд. Научного Совета по кибернетике, М., 1975.
29. Л е в и ч А. П., Понятие устойчивости в биологии. Математические аспекты. СБ. «Человек и биосфера», вып. 1, изд. МГУ, М., 1976.
30. Л е в т о в В. А.. Химическая регуляция местного кровообращения, «Наука», Л., 1969.
31. Л и щ у к В. А., Столяр В. Л., Мироненко В. И., Ш и д л о в с к и й В. А., Теоретический анализ задачи идентификации математической модели сердечно-сосудистой системы.СБ. «Математическая теория биологических процессов», изд. научного совета по кибернетике, калининград, 1976.
32. Л и щ у к В. А., Основные свойства саморегуляции насосной функции сердца. Св. «Некоторые проблемы биокибернетики, применение электроники в биологии и медицине», изд. Ин-та кибернетики АН УССР, вып. 1, Киев, 1969.
33. Л и щ у к В. А., П а л е ц Б. Л., Исследование математической модели сердечно – сосудистой системы (на укр. яз.), Автоматика, №3, 1971.
34. Л у н е в с к а я Л. В., С е л ь к о в Е. Е., Ч а п л е й н Р. А., Математическая модель кинетики АТФ-азной реакции. СБ. «Регуляция в биологических системах» (тезисы докладов), изд. Ин-та биофизики АН СССР, Пушкино-на-Оке, 1970.
35. Л я п у н о в А. А., Б а г р н о в с к а я Г. П., О методологических вопросах математической биологии. СБ. «Математическое моделирование в биологии»,

- Материалы I школы по математическому моделированию сложных биологических систем, «Наука», М., 1975.
36. М а й с т р а х Е. В., Автоматическое регулирование физиологических функций в условиях патологии. Сб. «Автоматические системы для регуляции жизнедеятельности в условиях патологии», Труды Ленингр. ин-та усоверш. врачей, вып. 104, Л., 1972.
37. М о л ч а н о в а С. С., Н о в о с е л ь ц е в В. Н., математический способ определения функциональных возможностей организма спортсмена при дозированной мышечной работе. Сб. «Методы биокibernетического анализа функционального состояния спортсменов-подростков», изд. Ин-та гигиены детей и подростков, М., 1977.
38. Непомнящих ЛМ. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца. Новосибирск: Наука, 1981. - 324 с.
39. *Новосельцев В. Н.* Теория управления и биосистемы. М., Наука – 1978.
40. П е т р о в с к и й А. М., С у ч к о в В. В., Ш х в а ц а б а я И. К., Управление лечением заболеваний как проблема современной теории управления, Автоматика и теламеханика, №5, 1973.
41. П о л е т а е в И. А., Модели Вольтерра «хищник-жертва» и их расширение с использованием принципа Либиха, Журнал общей биологии Б т. XXXIV, № 1, 1973.
42. Р а т н е р В. А., Молекулярно-генетические системы управления, «Наука», Новосибирск, 1975
43. Р а ш е в с к и й Н., Модели и математические принципы в биологии. Сб «Теоретическая и математическая биология», «Мир», М., 1968.
44. Р о с т о п ш и н Ю. А., Математическое моделирование в физиологии (один метод выделения подсистем). Сб. «математическая теория биологических процессов», изд. Научного совета по кибернетике, Калининград, 1976.
45. Репин ВС, Сухих ГТ. Медицинская клеточная биология. М., РАМН: БЭБИМ, 1998. - 200 с.

46. С а а к я н В. Г., Изучение некоторых процессов развития и лечения хронических заболеваний с помощью математической модели. СБ. трудов Ин-та проблем управления, вып. 8, М., 1976.
47. С в и р е ж е в Ю. М., Е л и з а р о в Е. Я., Математическое моделирование биологических систем, «Наука», М., 1972.
48. У о р н е р Х. Р., Некоторые методы исследования системы кровообращения с применением вычислительных машин. СБ. «вычислительные устройства в биологии и медицине», «Мир», М., 1967.
49. Ф о с т е р, С о у л д н е р, Т э н, Г а й т о н, Исследование гомеостаза глюкозы у человека на коротких интервалах времени. СБ. «динамические системы и управление», Труды американского общества инженеров-механиков (перевод с англ.), т. 95, сер. G, № 3, 1973.
50. Х а н и н М. А., Исследование некоторых вопросов механизма кровообращения человека. СБ. «Проблемы управления функциями организма у животных», изд. Научного совета по кибернетике, М., 1973.
51. Ш и д л о в с к и й В. А., Динамические биологические системы. СБ. «динамические системы и управление». Труды американского общества инженеров-механиков (перевод с англ.). т. 95, сер. G, №3, М., 1973.
52. Ш и д л о в с к и й В. А. Особенности гомеостаза и гомеокинеза при многосвязном мультифункциональном и мультипараметрическом регулировании. СБ. «биологическая и медицинская кибернетика», ч. I. (Материалы Второй Всесоюзной конференции), изд. Научного совета по кибернетике, М. Л., 1974.
53. Щ у м а к о в В. И., Н о в о с е л ь ц е в В. Н., С а х а р о в М. П., Ш т е н г о л ь д Е. Ш., Моделирование физиологических систем организма, «Медицина», М., 1971.
54. Batzel, J.J., Tran, H.T.: Modeling variable delay and instability in the control system for human respiration: Applications to infant non-rem sleep. J. of Applied Math. and Computation, 110, 1–51 (2000)

55. Berne, R.M., and Levy, M.N., Principles of Physiology, (Mosby-Year) 2001.
56. Bertram, D., Barres, C., Cheng, Y., Julien, C.: Norepinephrine reuptake, baroreflex dynamics, and arterial pressure variability in rats. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 279(4) (2000) R1257–R1267
57. Bertram, D., Barres, C., Cuisinard, G., Julien, C.: The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves. *J. Physiol. - London* 513(1) (1998) 251–261
58. Bertram, D., Barres, C., Julien, C.: Effect of desipramine on spontaneous arterial pressure oscillations in the rat. *Eur. J. Pharmacology* 378(3) 1999) 265–271
59. Boese, F.G.: Comments on “On the zeros of some transcendental equations” by K.L. Cooke and P. van den Driessche, preprint Carley, D.W., Shannon, D.C.: A minimal mathematical model of human periodic breathing. *J. Appl. Physiol.*, 65 (3), 1400–1409 (1988)
60. Book, Second Edn, 1996)
61. Burgess, D.E., Hundley, J.C., Li, S-G., Randall, D.C., Brown, D.R.: First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats. *Am. J. Physiol.* 273 (1997) R1878–R1884
62. C. Bruschi, F. Fanfulla, E. Traversi, V. Patrino, G. Callegari, L. Tavazzi, and, C. Rampulla, Identification of chronic heart failure patients at risk of Cheyne-Stokes respiration, *Monaldi Arch. Chest Dis.* 54(4), pp. 319-324, 1999.
63. C. Guyton, Textbook of Medical Physiology, 7th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
64. C. S. Peskin, Lectures on mathematical aspects of physiology, in: *Mathematical Aspects of Physiology* edited by F. C. Hoppensteadt, *Lect. Appl. Math.* 19, pp. 1-107, Am. Math. Soc, Providence, Rhode Island, 1981.
65. Cardiovascular-respiratory control system 37 H. J. Burgess, J. Kleiman, and J. Trinder, Cardiac activity during sleep onset , *Psychophysiology* Vol. 36(3), pp. 298-306, 1999.
66. Cardiovascular-respiratory control system E. A. Phillipson and G. Bowes, Control of breathing during sleep, in: *Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System,*

- Volume II, Control of Breathing, Part 2, edited by A. P. Fishman, N. S. Cherniack, J. G. Widdicombe, and S. R. Geiger, pp. 649-690, Am. Phys. Soc., Bethesda, Maryland, 1986.
67. Cavalcanti, S., Ursino, M.: Dynamical modelling of sympathetic and parasympathetic interplay on the baroreceptor heart rate control. *Surv. Math. Ind.* 7 (1997) 221-237
 68. Cevese, A., Gulli, G., Polati, E., Gottin, L., Grasso, R.: Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by α_1 -blockade and crossspectral analysis in healthy humans. *J. Physiol.* 531(1) (2001) 235-244
 69. Cooke, K., Turi, J.: Stability, instability in delay equations modeling human respiration. *J. Math. Biol.*, 32, 535-543 (1994)
 70. Cooke, K., van den Driessche, P.: On zeroes of some transcendental equations. *Funkcialaj Ekvacioj* 29, 77-90 (1986)
 71. Cooley, R.L., Montano, N., Cogliati, C., van de Borne, P., Richenbacher, W., Oren, R., Somers, V.K.: Evidence for a central origin of the lowfrequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 98 (1998) 556-561
 72. Crone C., Christensen O. Transcapillary ntransport of small solutes and water. In: Guyton A.C., Young D.B. (eds.) *Cardiovascular Physiology III*, vol. 28, p. 149, Baltimore, University Park Press, 1979.
 73. Cunningham, D.C., Robbins, P.A., Wolff, C.B.: Integration of respiratory responses. *Handbook of Physiology. The Respiratory System, Part II* Fishman A.P. ed. American Physiol. Soc., Bethesda Md., 475-528 (1986)
 74. D. L. Moraes, W. S. Colucci, and M. M. Givertz, Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management., *Circulation* 102(14), pp. 1718-1723, 2000.
 75. D. L. Russell, *Mathematics of n -dimensional control systems*, Marcel Dekker, New York, 1979.
 76. D. W. Richardson, A. J. Wasserman, and J. L. Patterson Jr., General and regional circulatory responses to change in blood pH and carbon dioxide tension, *J. Clin. Invest.* 40, pp. 31-43, 1961.

77. deBoer, R.W., Karemaker, J.M., Strackee, J.: Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am. J. Physiol.* 253 (Heart Circ. Physiol. 22) (1987) 680–689
78. Dieudonne, J.: *Foundations of Modern Analysis*. Academic Press, N.Y. (1960)
79. during sleep of active older adults and the effects of exercise, *Exp. Gerontol.* 22(5), pp. 329-37, 1987.
80. E. A. Bocchi, A.V. Vilella de Moraes, A. Esteves-Filho, F. Bacal, J. O. Auler, M. J. Carmona, G. Bellotti, and A. F. Ramires, L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure, *Clin. Cardiol.* 23(3), pp. 205-210, 2000.
81. El'sgol'ts, L.E., Norkin, S.B.: *Introduction to the Theory and Applications of Differential Equations with Deviating Arguments*. Academic Press, N.Y. (1973)
82. Elhefnawy, A., Saidel, G.M., Bruce, E.N.: CO_2 control of the respiratory system: plant dynamics and stability analysis. *Annals of Biomed. Eng.*, 16, 445–461 (1988)
83. F. J. Schoen, The heart—a pathophysiological perspective, Ch. 13, in *Robbins Pathologic Basis of Disease*, Sixth Edition, edited by R. S. Cotran et al.,
84. F. Kappel and D. Salamon, Spline approximation for retarded systems and the Riccati equation, *Siam J. Control Optim.* 25(4), pp. 1082-1117, 1987.
85. F. Kappel and G. Propst, Approximation of feedback control for delay systems using Legendre polynomials, *Conf. Sem. Mat. Univ. Bari. Nr. 201*, 1984.
86. F. Kappel and R. O. Peer, A mathematical model for fundamental regulation processes in the cardiovascular system, *J. Math. Biol.* 31(6), pp. 611-631, 1993.
87. F. Kappel and R. O. Peer, Implementation of a cardiovascular model and algorithms for parameter identification, *SFB Optimierung und Kontrolle, Karl-Franzens-Universität at Graz*, technical report Nr. 26, 1995.
88. F. Kappel, S. Lafer, and R. O. Peer, A model for the cardiovascular system under an ergometric workload, *Surv. Math. Ind.* 7, pp. 239-250, 1997.
89. F. S. Grodins, *Control Theory and Biological Systems*, Columbia University Press, New York, 1963.

90. F. S. Grodins, Integrative cardiovascular physiology: a mathematical model synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics, *Quart. Rev. Biol.* 34(2), pp. 93-116, 1959.
91. F. S. Grodins, J. Buell, and A. J. Bart, Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system, *J. Appl. Physiol.* 22(2), pp. 260-276, 1967.
92. G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, M. T. La Rovere, F. Fanfulla, and P. Sleight, Periodic breathing in heart failure patients: testing the hypothesis of instability of the chemoreex loop, *J. Appl. Physiol.* 89(6) , pp. 2147-2157, 2000.
93. G. Lorenzi-Filho, F. Rankin, I. Bies, and T. Douglas Bradley, Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159 (5 pt.1), pp. 1490-98, 1999.
94. G. Mancia, Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep, *New Engl. J. Med.* 328(5), pp. 347-49, 1993.
95. G. W. Swan, Applications of optimal control theory in biomedicine, Marcel Dekker, Inc., New York 1984.
96. Gebber, G.L., Zhong, S., Zhou, S.-Y., Barman, S.M.: Nonlinear dynamics of the frequency locking of baroreceptor and sympathetic rhythms. *Am. J. Physiol.* 273 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 42) (1997) R1932–R1945
97. Girard, A., Meilhac, B., Mouniervehier, C., Elghozi, J.L.: Effects of beta-adrenergic-blockade on short-term variability of blood-pressure and heart rate in essential hypertension. *Clinical & Exp. Hypertension* 17(Iss 1-2) (1995) 15–27
98. Glass, L., Mackey, M.C.: Pathological conditions resulting from instabilities in physiological control systems. *Annal. N.Y. Acad. Sci.*, 316, 214–235 (1979)
99. Greenwood, J.P., Stoker, J.B., Mary, D.: Single-unit sympathetic discharge quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* 100 (1999) 1305–1310
100. Grodins, F.S., Buell, J., Bart, A.J.: Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system. *J. Appl. Physiology*, 22 2, 260–276 (1967)
101. Grodins, F.S.: Integrative cardiovascular physiology: a mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics. *Q. Rev. Biol.* 34(1959) 93–116
102. Guyton, A., *Textbook of Medical Physiology* (W.B. Saunders Co., London, 1981)

103. Guyton, A.C., Harris, J.W.: Pressoreceptor-autonomic oscillation: a probable cause of vasomotor waves. *Am. J. Physiol.* 165 (1951) 158–166
104. Guyton, A.C.: *Physiology of the Human Body*. Saunders, Philadelphia (1984)
105. H. Schneider, C.D. Schaub, K.A. Andreoni, A.R. Schwartz, P.L. Smith, J.L. Robotham, and C.P. O'Donnell, Systemic and pulmonary hemodynamic responses to normal and obstructed breathing during sleep., *J. Appl. Physiol.* 83(5), pp. 1671-1680, 1997.
106. H. Tsuruta, T. Sato, M. Shirataka and N. Ikeda, Mathematical model of the cardiovascular mechanics for diagnostic analysis and treatment of heart failure: part 1 model description and theoretical analysis, *Med. Biol. Eng. Comp.* 32(1), pp. 3-11, 1994.
107. Hale, J.K., Verduyn Lunel, S.M.: *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer-Verlag, N.Y. (1993)
108. heart: a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 275 (Heart Circ.Physiol. 44) (1998) H1733–H1747
109. Human Respiration: applications to infant non-REM sleep, *Appl. Math. Comput.* 110, pp. 1-51, 2000.
110. II, *Control of Breathing, Part 2*, edited by A. P. Fishman, N. S. Cherniack, J. G. Widdicombe, and S. R. Geiger, *Am. Phys. Soc.*, Bethesda, Maryland, 1986.
111. in the carotid baroreflex control: a computer simulation study. *Comput. Biol. Med.* 26(4) (1996) 297–314
112. Jacques J., *A compartmental analysis in biology and medicine*. Elsevier Publ. Co., Amsterdam-London-N. Y., 1972.
113. J. H. Mateika, S. Mateika, A. S. Slutsky, and V. Ho_stein, The effect of snoring on mean arterial blood pressure during non-REM sleep, *Am.Rev. Respir. Dis.* 145(1), pp. 141-146, 1992.
114. J. J. Batzel and H. T. Tran, Modeling Instability in the Control System for
115. J. J. Batzel and H. T. Tran, Stability of the human respiratory control system. Part1: Analysis of a two dimensional delay state-space model, *J. Math. Biol.* 41(1), pp. 45-79, 2000.

116. J. J. Batzel and H. T. Tran, Stability of the human respiratory control system. Part2: Analysis of a three dimensional delay state-space model, *J. Math. Biol.* 41(1), pp. 80-102, 2000.
117. J. Krieger, N. Maglasiu, E. Sforza, and D. Kurtz Breathing during sleep in normal middle age subjects, *Sleep* 13(2), pp. 143-154, 1990.
118. J. Kugler, C. Maskin, W. H. Frishman, E. H. Sonnenblick, and T. H. LeJemtel, Regional and systemic metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition during exercise in patients with severe heart failure, *Circulation* 66(6), pp. 1256-61, 1982.
119. J. Niebauer, A. L. Clark, S. D. Anker, and A. J. S. Coats, Three year mortality in heart failure patients with very low left ventricular ejection fractions, *Int. J. Cardiol.* 70(3), pp. 245-247, 1999.
120. J. Quaranta, G. E. D'Alonso, and S. L. Krachman, Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure , *Chest* 111(2), pp. 467-473,1997.
121. J.T. Ottesen, Modeling of the baroreex-feedback mechanism with time-delay, *J. Math. Biol.*, 36(1), pp. 41-63, 1997.
122. J.W. Shepard Jr., Gas exchange and hemodynamics during sleep, *Med. Clin. North Am.* 69(6), pp. 1243-64, 1985.
123. Jerry J. Batzel, Susanne Timischl-Teschl and Franz Kappel T. Kenner, Physical and mathematical modeling in cardiovascular systems, in: *Clinical and Research Applications of Engineering Principles* edited by N. H. C. Hwang, E. R. Gross, and D. J. Patel, University Park Press, Baltimore, pp. 41-109, 1979.
124. K. W. Koo, D.S. Sax, and G. L. Snider, Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Med.* 58(5), pp. 663-670, 1975.
125. K. Wasserman, B. J. Whipp, and R. Casaburi, Respiratory control during exercise, in: *Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Volume* Jerry J. Batzel, Susanne Timischl-Teschl and Franz Kappel
126. Kaplan, D.T., Furman, M.I., Pincus, S.M., Ryan, S.M., Lipsitz, L.A.,Goldberger, A.L.: Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys. J.* 59 (1991) 945–949

127. Khoo, M.C.K, Kronauer, R.E., Strohl, K.P., Slutsky, A.S.: Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J. Appl. Physiol.*, 53 3, 644–659 (1982)
128. Khoo, M.C.K., Gottschalk, A., Pack, A.I.: Sleep-induced periodic breathing and apnea: A theoretical Study. *J. Applied Physiol.*, 70 5, 2014–2024 (1991)
129. Khoo, M.C.K: Periodic breathing. *The Lung: scientific foundations*. Grystal R. G. and West J.B. et al. Raven Press Ltd., New York, 1419–1431 (1991)
130. Korner, P.: Integrative neural cardiovascular control. *Physiol. Rev.* 51(2) (1971) 312–367
131. Kuang, Y.: *Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics* (1993) *Mathematics in Science and Engineering* 191-Academic Press, Boston Mass.
132. L. B. Rowell, *Human Cardiovascular Control*, Oxford University Press, 1993.
133. L. L. Huntsman, A. Noordergraaf, and E. O. Attinger, Metabolic autoregulation of blood ow in skeletal muscle: a model, in J. Baan, A. Noordergraaf, and J. Raines (eds.), *Cardiovascular System Dynamics*, pp. 400-414, MIT Press, Cambridge, 1978.
134. L. Martin, *Pulmonary physiology in clinical practice : the essentials for patient care and evaluation*, Mosby Press, St. Louis, 1987.
135. L. S. Bennett, B. A. Langford, J. R. Stradling, and R. J. Davies, Sleep fragmentation indices as predictors of daytime sleepiness and nCPAP response in obstructive sleep apnea, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 158(3), pp. 778-786, 1998.
136. Landis E. M., Pappenheimer J. R. Exchange of substancesn through the capillary walls. In: *Handbook of physiology, Sect. 2, Circulation, vol. II*, p. 961, Washington, American Physiological Society, 1963.
137. Libsitz, L.A., Goldberger, A.L.: Loss of complexity and aging: Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA* 267(1992) 1806–1809
138. Liu, H-K., Guild, S-J., Ringwood, J.V., Barrett, C.J., Leonard, B.L., Nguang, S-K., Navakatikyan, M.A., Malpas, S.C.: Dynamic baroreflexcontrol of blood pressure: influence of the heart vs. peripheral resistance.*Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 283 (2002) R533–R542

139. M. C. K. Khoo and S. M. Yamashiro, Models of control of breathing, in: *Respiratory Physiology: an analytical approach* edited by H. A. Chang and M. Paiva, pp. 799-829, Marcel Dekker, New York, 1989.
140. M. C. K. Khoo, A model of respiratory variability during non-REM sleep, in: *Respiratory Control: A Modeling Perspective*, edited by G. D. Swanson, F. S. Grodins, and R. L. Hughson, Plenum Press, New York, 1989.
141. M. C. K. Khoo, A. Gottschalk, and A. I. Pack, Sleep-induced periodic breathing and apnea: a theoretical study, *J. Appl. Physiol.* 70(5), pp. 2014-2024, 1991.
142. M. C. K. Khoo, Modeling the effect of sleep-state on respiratory stability, in: *Modeling and Parameter Estimation in Respiratory Control*, pp. 193-204, edited by M. C. K. Khoo, Plenum Press, New York, 1989.
143. M. C. K. Khoo, R. E. Kronauer, K. P. Strohl, and A. S. Slutsky, Factors inducing periodic breathing in humans: a general model, *J. Appl. Physiol.* 53(3), pp. 644-659, 1982.
144. M. Chiariello and P. Perrone-Filardi, Pathophysiology of heart failure, *Miner Electrolyte Metab.* 25(1-2), pp. 6-10, 1999.
145. M. J. Hall, A. Xie, R. Rutherford, S. Ando, J.S. Floras, and T.D. Bradley, Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure, *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 154 (2 pt. 1), pp. 376-381, 1996.
146. M. J. Sullivan, M.B. Higginbotham, and F. R. Cobb, Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities, *Circulation* 77(3), pp. 552-559, 1988.
147. M. Katz, *Physiology of the heart: 2nd edition*, Raven Press, N.Y., 1992.
148. Mackey, M.C., Glass, L.: Oscillations and chaos in physiological control systems. *Science* 197, 287-289 (1977)
149. Madwed, J.B., Albrecht, P., Mark, R.G., Cohen, R.J.: Low frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: a simple computer model. *Am. J. Physiol.* 256 (1989) H1573-H1579
150. Magosso, E., Biavati, V., Ursino, M.: Role of the baroreflex in cardiovascular instability: a modeling study. *Cardiov. Eng.* 1(2) (2001) 101-115

151. Malpas, S.C.: Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 282 (2002) H6–H20
152. Montano, N., Gnecci-Ruscione, T., Porta, A., Lombardi, F., Malliani, A., Barman, S.M.: Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 57 (1996) 116–122
153. Murray, J. D. *Mathematical biology. I: an introduction* (Springer-Verlag, Berlin 2002) 23–27
154. N.S. Cherniack, Apnea and periodic breathing during sleep, *New Engl. J. Med.* 341(13), pp. 985-987, 1999.
155. Noordergraaf and J. Melbin, Introducing the pump equation, in: *Cardiovascular System Dynamics: Models and Measurements*, edited by T. Kenner, R. Busse, and H. Hinghofer-Szalkay, pp. 19-35, Plenum Press, New York, 1982.
156. Ottesen, J.T.: Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J. Math. Biol.* 36 (1997) 41–63
157. P. Fishman, N. S. Cherniack, J. G. Widdicombe, and S. R. Geiger, eds. *Handbook of Physiology: The Respiratory System, Volume II, Control of Breathing, Part 2* Am. Phys. Soc., Bethesda, Maryland, 1986.
158. P. Hanly, N. Zuberi, and R. Gray, Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO₂, *Chest* 104(4), pp. 1079-1084, 1993.
159. R. G. Crystal, J.B. West, et al., eds., *The Lung: Scientific foundations*, Lippincott-Raven Press, Philadelphia, 1997.
160. R. Hambrecht, S. Gielen, A. Linke, E. Fiehn, J. Yu, C. Walther, N. Schoene, and G. Schuler, Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial, *Jama* 283(23), pp. 3095-3101, 2000.
161. R. Klinke and S. Silbernagl (eds.), *Lehrbuch der Physiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994.

162. R. O. Peer, Mathematische Modellierung von grundlegenden Regelungsvorgängen im Herzkreislauf-System, Technical Report, Karl-Franzens-Universität und Technische Universität Graz, 1989.
163. Ringwood, J.V., Malpas, S.C.: Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 280 (2001) R1105–R1115
164. Rosenblum, M., Kurths, J.: A model of neural control of the heart rate. *Physica A* 215 (1995) 439–450
165. Rowel, L.B.: *Human Cardiovascular Control*, Oxford University Press, 1993.
166. S. Javaheri, A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure, *New Engl. J. Med.* 341(13), pp. 949-54, 1999.
167. S. Timischl, A Global Model of the Cardiovascular and Respiratory System, PhD thesis, Karl-Franzens-Universität Graz, 1998.
168. S. Timischl, J. J. Batzel, and F. Kappel, Modeling the human cardiovascularrespiratory control system: an optimal control application to the transition to non-REM sleep Spezialforschungsbereich F-003 Technical Report 190, Karl-Franzens-Universität, 2000.
169. Seidel, H., Herzel, H.: Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D* 115 (1998) 145–160
170. Singh, N., Prasad, S., Singer, D.R., MacAllister, R.J.: Ageing is associated Stability of the human respiratory control system. I 75 Cleave, J.P., Levine, M.R., Fleming, P.J., Long, A.M.: Hopf bifurcations and the stability of the respiratory control system. *J. Theor. Biol.*, 119, 299–318 (1986)
171. T. Podszus, Kreislauf und Schlaf, in: *Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*, Deutsche Gesellschaft für Schla_forschung und Schlafmedizin, edited by H. Schulz, Landsberg, Lech : Ecomed-Verl.-Ges., 1997.
172. Ursino, M., Antonucci, M., Belardinelli, E.: Role of active changes in venous capacity by the carotid baroreflex: analysis with a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 267 (Heart Circ. Physiol. 36) (1994) H2531–H2546

173. Ursino, M., Fiorenzi, A., Belardinelli, E.: The role of pressure pulsatility Ursino, M.: Interaction between carotid baroregulation and the pulsating
174. V. K. Somers, M.E. Dyken, A. L. Mark, and F. M. Abboud, Sympathetic nerve activity during Sleep in normal subjects, *New Engl. J. Med.* 328(5), pp. 303-307, 1993.
175. W. C. Bevier, D. E. Bunnell, and S. M. Horvath, Cardiovascular function W. F. Fincham and F. T. Tehrani, A mathematical model of the human respiratory system, *J. Biomed. Eng.* 5(2), pp. 125-133, 1983.
176. W.W. Parmley, Pathophysiology of congestive heart failure, *Am-J-Cardiol.*56(2), pp. 7A-11A, 1985.
177. West, J.B.: *Respiratory Physiology*. Williams and Willaims Co. (1979)Abbiw- Jackson, R.M., Langford, W.F.: Gain-induced oscillations in blood pressure. *J. Math. Biol.* 37 (1998) 203–234
178. Z. L. Topor, L. Johansson, J. Kasprzyk, and J. E. Remmers, Dynamic ventilatory response to CO₂ in congestive heart failure patients with and without central sleep apnea, *J. Appl. Physiol.* 91(1), pp. 408-416, 2001.
-