

Математические аспекты течения внутриглазной жидкости в стекловидном теле

Шилова О.Г.¹, Гейко П.П.², Кривошеина О.И.¹

Mathematical aspects of intraocular fluid flow in the vitreous body

Shilova O.G., Geiko P.P., Krivosheina O.I.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Институт мониторинга климатических и экологических систем СО РАН, г. Томск

© Шилова О.Г., Гейко П.П., Кривошеина О.И.

В работе показано, что процесс установления равновесной концентрации ионов носит экспоненциальный характер. Однако очень малое значение показателя экспоненты приводит к тому, что концентрация ионов практически не меняется при всех разумных значениях времен диффузии, возможные же ее изменения лежат в пределах экспериментальной погрешности измерения.

Ключевые слова: стекловидное тело, концентрация ионов, диффузия, закон Фика, уравнение Стокса—Эйнштейна.

It is shown that the process of establishing the equilibrium concentration of ions is exponential. But very small value of exponent leads to the fact that the ion concentration practically does not change at all reasonable times the values of diffusion, the possible changes as it lies within the experimental error of measurement.

Key words: vitreous body, ion concentration, diffusion, Fick's law, Stokes—Einstein equation.

УДК 617.749:519.7

В современной офтальмологии один из научно-познавательных акцентов связан с изучением патогенетических механизмов витреоретинопатии, осложняющей течение таких процессов, как сахарный диабет, сосудистые заболевания глаза. Для этих патологий характерен широкий спектр необратимых изменений, ухудшающих прогностические результаты лечения и значительно затрудняющих проведение хирургических вмешательств [1—4].

О сложности и многогранности проблемы патогенеза этого состояния свидетельствует тот факт, что в последние годы изучение механизмов развития и формирования изменений стекловидного тела и сетчатки привлекает внимание не только офтальмологов, но и ученых иного профиля — морфологов, патофизиологов. Такой широкий подход обеспечивает необходимую фундаментальность проводимым исследованиям, а также открывает перспективу иных концептуальных построений.

Разрозненность представлений о месте и значении тех или иных факторов в целостной картине патогенеза в известной мере предопределяют многочисленность и,

соответственно, неопределенность подходов, мнений, практических рекомендаций, нередко противоречащих друг другу. Множество сведений о деталях, несомненно важных, отнюдь не отменяет необходимость осмысления законов инициации, развития и фазовых смен основных патогенетических событий при формировании пролиферативной ткани в полости глазного яблока. Сложность состоит в том, что из всего многообразия факторов и взаимосвязей необходимо выделить главные, детерминирующие этот процесс [7].

Важный шаг в данном направлении — установление механизма, опосредующего и модулирующего межклеточные и клеточно-структурные взаимодействия в патологическом очаге. За этим открывается возможность исследования того, каким образом формируется интегративная система движущих сил процесса [6].

В настоящее время изучение физиологических и патологических процессов, происходящих в организме человека, является одним из самых актуальных и перспективных направлений в научных исследованиях. Построение математических моделей функциони-

рования тех или иных органов представляется необходимым для изучения подобных процессов, прогнозирования их развития, предсказания последствий патологии и выдачи медицинских рекомендаций [8].

Можно предположить, что стекловидное тело — это прозрачный гель, состоящий из внеклеточной жидкости с коллагеном и гиалуроновой кислотой в коллоидном растворе [9, 10].

Гиалуроновая кислота представляет собой неразветвленную цепь из повторяющихся дисахаридных компонентов. Она присутствует у бактерий и широко распространена в организме животных и человека, в том числе в стекловидном теле глаза и соединительной ткани. Основная роль гиалуроновой кислоты в соединительной ткани заключается в связывании воды и регуляции проницаемости ткани [5].

Наиболее наглядно осмотическая природа проявляется при рассмотрении клеточных структур. Животная или растительная клетка по своей природе представляет собой осмотическую ячейку, окруженную полупроницаемой мембраной, которая образована двойным слоем липидов и белками. При этом проницаемость мембран для воды и растворенных в ней веществ различна. Вероятность проникновения растворителя и растворенных в нем веществ зависит как от направления их перемещения, например в клетку или из клетки, так и от разновидности молекул и ионов [5, 10].

Омосом называют процесс диффузии растворителя через полупроницаемую перегородку (мембрану) в ту часть системы, где выше концентрация растворенного вещества. Жидкость вовлекается в ткань благодаря избыточной концентрации молекул или ионов, содержащихся в ткани (внутриклеточном матриксе), по сравнению с их концентрацией в окружающих тканях или растворе [5].

Одной из наиболее распространенных является осмотическая теория, согласно которой процесс протекает в две стадии [5].

Первая стадия связана с поглощением гелем малых количеств растворителя, при этом объем геля почти не изменяется. Присоединение жидкости происходит только на поверхности высокомолекулярных соединений. На этой стадии процесс идет экзотермически, т.е. с выделением теплоты.

Вторая стадия характеризуется поглощением основных количеств жидкости, проникающей внутрь

межмолекулярных пространств. Данный этап сопровождается большим увеличением объема геля в результате осмотического всасывания растворителя.

Простой количественный анализ динамики осмотического движения жидкости в стекловидном теле может быть выполнен в рамках достаточно простой феноменологической модели, основанной на предположении об аддитивности объемов биоткани и осмотически поглощаемой или теряемой ими жидкости [11].

Скорость этого процесса определяется подвижностью молекул, коэффициентом их диффузии. В свою очередь, коэффициент диффузии достаточно сильно зависит от температуры. Определим степень набухания в каждый момент времени как

$$H(t) = \frac{M(t) - M(t=0)}{M(t=0)} = \frac{M_{\text{osm}}(t)}{M(t=0)} = \frac{V_{\text{osm}}(t) \rho_{\text{osm}}}{M(t=0)}, \quad (1)$$

где V_{osm} , M_{osm} и ρ_{osm} — соответственно объем, масса и плотность поглощенной осмотически активной жидкости. В этом приближении объем биоткани определяется выражением

$$V(t) = V(t=0) + V_{\text{ost}}(t) = V(t=0) + H(t) M(t=0) / \rho_{\text{osm}}, \quad (2)$$

где $V(t)$ — объем набухающего образца биоткани в каждый момент времени t .

Поскольку набухание связано с диффузией осмотически активной жидкости внутрь стекловидного тела, то описание динамики этого процесса может быть выполнено на основе уравнения, описывающего диффузию жидкости через проницаемую мембрану. Рассмотрим это уравнение подробнее [5].

Первый закон Фика связывает поток вещества J (т.е. количество вещества, проходящее в единицу времени через единицу площади, перпендикулярной направлению движения) с градиентом концентрации

$$J = -D \frac{dC}{dx}, \quad (3)$$

где D — коэффициент диффузии, $\text{см}^2/\text{с}$; C — концентрация диффундирующего вещества, $\text{г}/\text{мл}$.

В кинетической теории коэффициент диффузии определяется как $D = \mu_p k_B T$, где μ_p — подвижность диффундирующих частиц; $k_B = 1$ — постоянная Больцмана; T — абсолютная температура.

Подвижность определяется как отношение скорости движения частиц к силе, вызвавшей это движение,

$\mu_p = \nu_d/F$. При ламинарном течении для сферических частиц закон Стокса для силы имеет вид $F = 6\pi\mu r\nu$, и мы приходим к выражению для коэффициента диффузии, называемому законом Стокса—Эйнштейна [11].

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (4)$$

В стекловидном теле присутствуют особые белки — витрохин и муцин, которые определяют его вязкость, в несколько десятков раз превышающую вязкость воды.

Вязкость воды при физиологической температуре равна примерно $7 \cdot 10^{-4}$ Па·с.

Вязкость стекловидного тела изменяется в диапазоне 0,3—2 Па·с, типичные размеры ионов кальция, натрия и калия составляют 0,2 нм.

Тогда, подставляя в уравнение (4) соответствующие значения, получаем для $T = 310$ К (37 °С), величины для коэффициентов диффузии от 3,9 до $27 \cdot 10^{-8}$ см²/с в зависимости от вариаций вязкости стекловидного тела.

При стационарном транспорте через тонкую мембрану производную от концентрации можно заменить конечной разностью концентраций, отнесенной к толщине мембраны. Тогда

$$J = -D \frac{dC}{dx} = -D \frac{C - C_0}{l} = P(C_0 - C), \quad (5)$$

где P — коэффициент проницаемости, см/с; C и C_0 — концентрация диффундирующих ионов по обе стороны мембраны; $l = 2,3$ см — размер стекловидного тела.

В случае однонаправленного движения внутриглазной жидкости для коэффициента проницаемости получаем значения от 1,7 до $11,8 \cdot 10^{-8}$ см/с.

С помощью первого закона Фика (3) для диффузии через тонкую мембрану можно найти изменение концентрации в замкнутом объеме V (образец биоткани), окруженном проницаемой мембраной площадью S . Полный поток вещества в единицу времени, направленный внутрь объема, равен JS , а скорость изменения концентрации в этом объеме определяется выражением

$$\frac{dC}{dt} = \frac{PS}{V}(C_0 - C), \quad (6)$$

где S — средняя площадь сетчатки, $S = 0,72\pi \cdot (2,34)^2 = 12,36$ см²; C — концентрация внутри замкнутой области и C_0 — концентрация вне ее. Зависимость кон-

центрации от времени можно получить, проинтегрировав выражение (6):

$$\int_{C_0}^C \frac{dC}{C_0 - C} = \frac{PS}{V} \int_{t=0}^t dt, \quad (7)$$

откуда

$$\ln \frac{C_0 - C}{C_0} = - \frac{PS}{V} t, \quad (8)$$

или

$$S/V = 0,235;$$

$$PS/V = (0,4 - 2,77) \cdot 10^{-8}; \quad (9)$$

$$C(t) = C_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{PS}{V} t\right) \right]$$

Полагаем, что $C_0(\text{Ca}^{2+}) = 2,5$ ммоль/л, а $C_0(\text{Na}^+, \text{K}^+) = 140$ ммоль/л.

Полученное выражение показывает, что процесс установления равновесной концентрации носит экспоненциальный характер.

Однако очень малое значение показателя экспоненты в формуле (9) приводит к тому, что концентрация ионов практически не меняется при всех разумных значениях времен диффузии, что и подтверждает однонаправленный характер тока жидкости в стекловидном теле (рисунок).

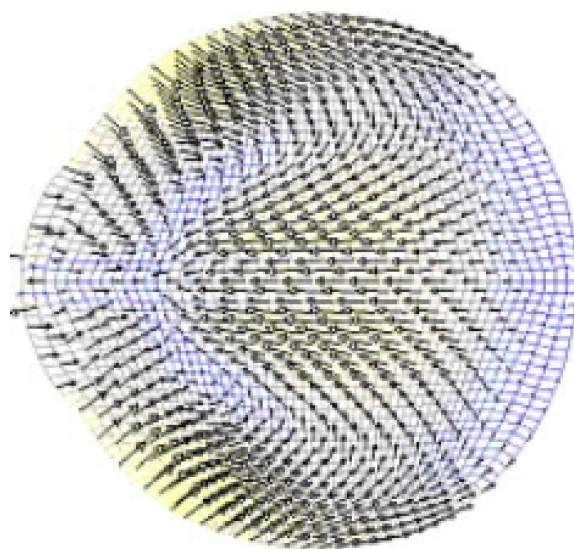


Рис. 1. Поле скоростей течения жидкости

Процесс транспорта иммерсионных жидкостей в тканях может быть описан в рамках модели свободной диффузии.

При этом обычно используются следующие допущения относительно процесса переноса:

1) имеет место только концентрационная диффузия, т.е. обменный поток жидкости в биоткань и из биоткани в данной точке пропорционален градиенту концентрации в этой точке;

2) коэффициент диффузии постоянен во всех точках.

Можно пренебречь краевыми эффектами и попытаться решать одномерную задачу диффузии, т.е. уравнение

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2}, \quad (10)$$

представляющее собой второй закон Фика, где $C(x, t)$ — концентрация, г/мл; D — коэффициент диффузии, см²/с; t — время, в течение которого происходит процесс диффузии, с; x — пространственная координата, см.

Соответствующие граничные условия имеют вид

$$C(0, t) = C_0 \text{ и } \frac{\partial C(l, t)}{\partial x} = 0,$$

где C_0 — начальная концентрация, г/мл; l — толщина стекловидного тела, см. Второе граничное условие отражает тот факт, что диффузия внутрь происходит только с одной стороны.

Необходимо отметить, что в случае, когда диффузия происходит с двух сторон, граничные условия имеют вид:

$$C(0, t) = C_0 \text{ и } C(l, t) = C_0.$$

Начальные условия $C(x, 0) = 0$.

Традиционным методом решения уравнения диффузии является метод разделения переменных (метод Фурье). Частное решение уравнения диффузии, удовлетворяющее граничным условиям, ищут в виде произведения двух функций:

$$C(x, t) = X(x) T(t). \quad (11)$$

Подставляя функцию $C(x, t)$ (11) в уравнение диффузии (10) и преобразовывая его (разделяя переменные), получим

$$\frac{T''}{T} = \frac{X''}{X}. \quad (12)$$

В левой части этого уравнения стоит функция, которая не зависит от x , а в правой — функция, не зависящая от t . Равенство возможно только в том случае, когда левая и правая части не зависят ни от x , ни от t , т.е. равны постоянному числу. Обозначим его

$$\frac{T''}{T} = \frac{X''}{X} = -\lambda^2, \quad (13)$$

где $\lambda > 0$.

Из этих уравнений получаем два однородных дифференциальных уравнения второго порядка с постоянными коэффициентами

$$X'' + \lambda^2 X = 0 \text{ и } T'' + D\lambda^2 T = 0.$$

Чтобы сделать граничное условие $C(0, t) = C_0$ однородным (равным нулю), произведем замену $V = C_0 - C$, начальное условие также изменится и станет $V(x, 0) = C_0$.

Общее решение этих уравнений

$$V(x) = A \cos \sqrt{\lambda} x + B \sin \sqrt{\lambda} x, \quad (14)$$

$$T(t) = F \exp(-D\lambda t),$$

где A, B, F — произвольные постоянные.

Постоянные A и B подбирают так, чтобы выполнялись граничные условия, из которых следует, что $V(0) = 0$ и $dV/dx(l) = 0$.

Учитывая полученные равенства, находим

$$A = 0 \text{ и } B \sqrt{\lambda} \cos \sqrt{\lambda} l = 0. \quad (15)$$

Так как $B \neq 0$ (иначе было бы $X = 0$ и $C = 0$, что противоречит условию), то должно выполняться равенство

$$\cos \sqrt{\lambda} l = 0, \quad (16)$$

откуда

$$\sqrt{\lambda} = \frac{(2n+1)\pi}{2l}, \quad (17)$$

где $n = 0, 1, 2, \dots$

Найденные значения λ называют собственными значениями для данной краевой задачи (задача Штурма—Лиувилля):

$$X = B \sin \frac{p(2n+1)}{2l} x. \quad (18)$$

Соответствующие им функции $X(x)$ называются собственными функциями.

Если вместо $-\lambda$ взять число λ ($\lambda > 0$), то решение будет иметь вид

$$X = Ae^{\sqrt{\lambda}x} + Be^{-\sqrt{\lambda}x}. \quad (19)$$

Отличное от нуля решение в такой форме не может удовлетворять граничным условиям.

Так как исходное уравнение линейное и однородное, то сумма решений также является решением, и потому функция

$$V(x, t) = e^{\frac{\gamma}{i}} \sum_{i=1}^{\infty} F_i \exp\left(-D \frac{p^2(2n+1)^2}{4l^2} t\right) \sin \frac{p(2n+1)}{2l} x \quad (20)$$

будет решением уравнения диффузии, удовлетворяющим граничным условиям.

Найденное частное решение должно также удовлетворять начальным условиям. Из условия (20) получим

$$V(x) = C_0 = e^{\frac{\gamma}{i}} \sum_{i=1}^{\infty} F_i \sin \frac{p(2n+1)}{2l} x. \quad (21)$$

Правая часть последнего равенства есть ряд Фурье для функции $V(x)$ (14), разложенной по синусам на интервале $(0, l)$. Поэтому

$$F_i = 2 \int_0^l C_0 \sin \frac{p(2n+1)}{2l} x dx = \frac{4C_0}{p(2n+1)}. \quad (22)$$

Тогда, возвращаясь к переменной $C(x, t)$ (11), решение уравнения диффузии с учетом начальных и граничных условий имеет вид

$$C(x, t) = C_0 \sum_{i=0}^{\infty} \frac{4}{p(2n+1)} e^{-\frac{\gamma}{i}} \sin \frac{p(2n+1)}{2l} x \exp\left[-\frac{(2n+1)^2 D p^2 t}{4l^2}\right] \quad (23)$$

Средняя концентрация $C(t)$ (9) в каждый момент времени определяется выражением

$$C(t) = C_0 \sum_{i=0}^{\infty} \frac{4}{p(2n+1)} e^{-\frac{\gamma}{i}} \exp\left[-\frac{(2n+1)^2 D p^2 t}{4l^2}\right] \quad (24)$$

В случае двухсторонней диффузии решение уравнения диффузии с учетом начальных и граничных условий имеет вид

$$C(x, t) = C_0 \sum_{i=0}^{\infty} \frac{4}{p(2n+1)} e^{-\frac{\gamma}{i}} \sin \frac{p(2n+1)}{2l} x \exp\left[-\frac{(2n+1)^2 D p^2 t}{4l^2}\right] \quad (25)$$

В данном случае средняя концентрация ионов в каждый момент времени $C(t)$ определяется выражением:

$$C(t) = C_0 \sum_{i=0}^{\infty} \frac{4}{p(2n+1)} e^{-\frac{\gamma}{i}} \exp\left[-\frac{(2n+1)^2 D p^2 t}{4l^2}\right] \quad (26)$$

В первом приближении уравнения (25) и (26) могут быть записаны в виде

$$\begin{aligned} C(t) &\approx C_0(1 - \exp(-t\pi D/l^2)), \\ C(t) &\approx C_0(1 - \exp(-t\pi^2 D/l^2)), \\ C(t) &= C_0(1 - \exp(-2,7 \cdot 10^{-7}t)). \end{aligned} \quad (27)$$

Таким образом, показано, что при определенных условиях осмотического гомеостаза, обусловленного содержанием малых молекул и ионов в крови и внутриглазной жидкости, ток жидкости в стекловидном теле носит однонаправленный характер. Определено, что вследствие малости коэффициента диффузии $(3,9 \dots 27) \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$, несмотря на экспоненциальное временное поведение концентрации ионов, в реальности эта концентрация остается практически неизменной, возможные же ее изменения лежат в пределах экспериментальной погрешности измерения.

Литература

1. Антелава Н.Д., Зуева М.В., Цапенко И.В. Электрорети-

Шилова О.Г., Гейко П.П., Кривошеина О.И. Математические аспекты течения внутриглазной жидкости в стекловидном теле

- нографическая характеристика пролиферативной витреоретинопатии при регматогенной отслойке сетчатки // Вестн. офтальмологии. 1999. № 6. С. 27—29.
2. Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза. М.: Медицина, 1986. 368 с.
 3. Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных регуляторов. Минск: Наука и техника, 1994. 223 с.
 4. Киселева О.А., Морозова И.В. Медикаментозно-физиотерапевтическая коррекция посттравматической витреоретинопатии // Вестн. офтальмологии. 1992. № 2. С. 54—56.
 5. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт. М.: Мир, 1980. 341 с.
 6. Кривошеина О.И. Клеточные механизмы развития пролиферативной витреоретинопатии (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2004. 251 с.
 7. Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Патогенетические особенности развития пролиферативной витреоретинопатии. Томск, 2006. 182 с.
 8. Фокин В.А., Карась С.И., Калитвянская Т.А. Доказательная медицина в профессиональной подготовке врачей: информационные и экономические аспекты // Бюл. сиб. медицины. 2002. Т. 1, № 4. С. 47—58.
 9. Boulton M., Moriarty P., Gregor Z.J. Biological activities of vitreous gel, retrohyaloid fluid and subretinal fluid from diabetic and non-diabetic eyes // Br. J. Ophthalmol. 1992. V. 76, № 2. P. 79—83.
 10. Bresgen M., Baum U., Esser P. et al. Protein composition of the vitreous body in proliferative diabetic retinopathy. An analysis with 2-D-electrophoresis // Ophthalmologie. German. 1994. Dec; 91 (6). P. 758—762.
 11. Steffanson E., Loftsson T. The Stokes — Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery // Acta. Ophthalmol. Scand. 2006. V. 84. P. 718—719.

Поступила в редакцию 12.12.2011 г.

Утверждена к печати 22.12.2011 г.

Сведения об авторах

О.Г. Шилова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

П.П. Гейко — д-р физ.-мат. наук, профессор лаборатории научного приборостроения Института мониторинга климатических и экологических систем СО РАН (г. Томск).

О.И. Кривошеина — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Шилова Ольга Геннадьевна, тел. 8-913-820-9456; e-mail: ogshilova@gmail.com