

## Reprodukcinės sistemos modeliavimas

D. Švitra (KU, MII), R. Grigolienė (KU)

Endokrininė sistema – viena svarbiausių sistemų, lemianti organizmo fiziologinių procesų darną ir koordinuotumą. Endokrininės liaukos gamina biologiškai aktyvias medžiagas – hormonus, kurių pagalba yra palaikoma homeostazė, t.y. organizmo vidinės terpės pastovumas, nepriklausomai nuo išorinės aplinkos pokyčių. Todėl endokrinologijoje svarbiausias uždavinys yra hormonų veikimo mechanizmo išaiškinimas. Šį uždavinį padeda spręsti ir matematinio modeliavimo metodas.

Moters reprodukcinė sistema be specifinės funkcijos (gametų susidarymas), pasižymi ir endokrininėmis savybėmis, t.y. sekretuoja steroidinius hormonus. Apžvelgsime ciklinius procesus, vykstančius gonadose, ir su tuo susijusią kintančią kiaušidės hormoninę funkciją. Kiaušidėse vykstantys procesai apibrėžiami terminu “ovuliacinis ciklas”. Moterų ovuliacinis ciklas atspindi ypač sudėtingas funkcines sąveikas tarp daugelio anatomiškai nutolusių struktūrų.

Reguliuojančių ovuliacinį ciklą hormonų sąveikos analizė iš vienos pusės padeda išaiškinti moterų nevaisingumo priežastis, o iš kitos pusės – suteikia reikalingos informacijos gimstamumo kontrolei. Lietuvoje vis daugėja nevaisingų šeimų, mažėja gimstamumas. Žinant, kad 10% visų nevaisingų moterų randami ovuliacinio ciklo sutrikimai, ši tema aktuali.

Pirmasis bandymas modeliuoti menstruacinį ciklą buvo 1940 m. H. Lampport sąveiką tarp steroidų ir gonadotropinių hormonų aprašė tiesine II-os eilės diferencialine lygtimi. Tačiau šis metodas negalėjo apskaičiuoti hormonų cikliškumo, todėl H. Lampport manė, kad į modelį reikėtų įtraukti kažkokį kitą narį.

1969 m. A. Thompson sukūrė matematinį modelį, įtraukdamas į jį kiaušidžių morfologinių pokyčių išraišką. Gauti modelio sprendiniai parodė ciklišką sistemos elgesį.

1972 m. R. Bogumil, M. Ferin su bendrauimatoriais [1] pateikė labai detalų menstruacinio ciklo matematinį modelį. Į jį įtraukti reprodukcinės sistemos tiek hormoniniai, tiek kiaušidžių morfologiniai komponentai. Tuos komponentus aprašo 34 netiesinės diferencialinės lygtys. Vėliau deterministinis modelis buvo pakeistas stochastiniu.

Trumpai aptarkime moters reprodukcinės sistemos fiziologiją. Gonados pasižymi dviguba funkcija:

1. Lytinės ląstelės – kiaušinėlio – subrandinimas ir išskyrimas.
2. Moteriškųjų lytinių hormonų išskyrimas tiesiai į kraują.

Struktūrinis kiaušidės vienetas yra folikulas – pūslelė, kurioje subręsta kiaušinėlis. Moters kiaušidėje yra apie 400 000 pirminių pūslelių, kurių viena vidutiniškai kas 28 dienos, t.y. kiekvieno ovuliacinio ciklo metu, subręsta ir sprogs, išmesdama kiaušinėlį. Subrędęs folikulas dažniausiai 12–14 ciklo dieną plyšta, ir kiaušinėlis patenka į kiaušintakio kanalą. Įvyksta ovuliacija. Plyšusio folikulo vietoje vystosi geltonasis kūnas.

Jei kiaušinėlis neapvaisinamas, jis kiaušintakio ertmėje per 12–24 val. suyra. Geltonasis kūnas sunyksta, ir praėjus 12–14 dienų, prasideda menstruacijos. Jei kiaušinėlis apvaisinamas, ovuliacija nebevyksta, moteris pastoja. Folikulo sienelės gamina *estrogenus* – moteriškuosius lytinius hormonus. Šie hormonai priklauso steroidų grupei. Svarbiausias iš estrogenų yra estradiolis, kuris organizme lengvai virsta mažiau aktyviais *estronu* ir *estrioliu*. Taip pat folikuluose yra sintetinamas ir nedidelis kiekis androgenų – testosterono. Geltonasis kūnas gamina progesteroną. Nėštumo metu šį hormoną sintetina placenta.

Patogumo dėlei ovuliacinis ciklas yra skirstomas į dvi fazes: pre- ir postovuliacinę. Moters kraujo plazmoje yra 30 – 400 pg/ml estradiolio, 40 – 160 pg/ml estrono, 0.3 – 15 ng/ml progesterono priklausomai nuo ovuliacinio ciklo fazės. Didžiausia estrogenų koncentracija plazmoje yra ovuliacijos metu. Postovuliacinėje fazėje žymiai padidėja progesterono. Plazmoje estrogenai ir progesteronas yra surišti su baltymais.

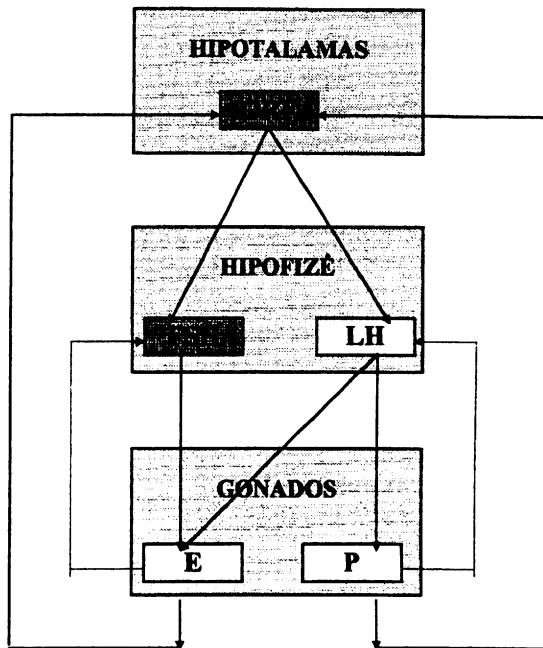
Estrogenai įtakoja moters lytinės sistemos vystymąsi ir funkcionavimą. Jų dėka auga kiaušidės ir gimda. Estrogenai lemia antrinių moteriškųjų lytinių požymių formavimąsi, moterišką kūno sudėjimą. Taip pat šie hormonai tiesiogiai stimuliuoja DNR ir RNR sintezę, didina ribosomų aktyvumą. Estrogenai dalyvauja lipidų apykaitoje, padeda sulaikyti vandenį organizme, dalyvauja kitų organų neuroendokrininėje reguliacijoje. Progesteronas – geltonojo kūno hormonas – stimuliuoja procesus, sudarančius sąlygas pastojimui ir normaliam nėštumui. Jis skatina gimdos gleivinę pereiti į sekrecijos fazę. Tokioje gleivinėje geriau įsitvirtina apvaisintas kiaušinėlis. Veikiant progesteronui ir kitiems hormonams, sustoja folikulų brendimas ir ovuliacija, nes progesteronas slopina FSH.

Estrogenų ir progesterono sekreciją kontroliuoja adenohipofizėje gaminami gonadotropiniai hormonai: *folitropinas FSH* ir *liutropinas LH*. FSH (folikulus stimuliuojantis hormonas) suaktyvina folikulų augimą ir vystymąsi kiaušidėse, padidina estrogenų sekreciją. LH (liuteinizuojantis hormonas) iššaukia ovuliaciją, skatina geltonojo kūno susidarymą, steroidinių hormonų biosintezę ir sekreciją. Reguliuojančią funkciją atlieka ir hipotalamas, išskirdamas gonadoliberinus. Tačiau čia dėl labai greito gonadoliberinų veikimo mechanizmo į tai nebus atsižvelgta.

Aptarkime ovuliacinio ciklo hormoninę reguliaciją. Schematiškai šią reguliaciją galima atvaizduoti taip. Egzistuoja trys gonadotropinų sekrecijos tipai: toninė, ciklinė ir epizodinė arba pulsuoji. Toninę arba bazalinę gonadotropinų sekreciją reguliuoja estrogenai per neigiamą grįžtamąjį ryšį, o ciklinę – per teigiamą grįžtamąjį ryšį. Pulsuojančią sekreciją sąlygoja hipotalamo aktyvumas ir jo išskiriami gonadoliberinai [1].

Preovuliacinėje fazėje folikulų vystymąsi stimuliuoja toninė FSH ir LH sekrecija. Jau ciklo pradžioje vienas folikulų parenkamas kaip dominuojantis, kuris vėliau ovuliuos. Likę folikulai atrofuojasi. Dominuojančiam folikului bręstant, jo sienelėse granuliozės ląstelės gamina vis daugiau estradiolio. Padidėjusi estrogenų koncentracija per neigiamą grįžtamąjį ryšį pradeda slopinti FSH sekreciją, tačiau LH sekrecijos neinhibuoja. Atvirkščiai, preovuliacinės fazės pabaigoje (apie 10–11 ciklo dieną) labai didelės estrogenų koncentracijos stimuliuoja LH sekreciją ir iššaukia LH priešovuliacinį piką. Tai teigiamo grįžtamojo ryšio pasekmė. LH pakeičia ovuliacinio folikulo biochemines ir struktūrines savybes, dėl ko membrana yra suardoma ir kiaušinėlis išsilaisvina – įvyksta ovuliacija. Postovuliacinėje fazėje plyšusio folikulo vietoje granuliozės audinys hipertrofuojasi, ląstelės kaupia geltoną pigmentą ir tampa liuteininėmis (lot. *luteus* – geltonas). Susidaro geltonasis kūnas – antras struktūrinis kiaušidės elementas, pasižymintis endokrine

funkcija. Geltonasis kūnas gamina ir sekretuoja estrogenus bei progesteroną. Progesterono lygis padidėja 10–12 kartų ir pasiekia maksimumą 20–25 ciklo dieną. Didelės progesterono ir estrogenų koncentracijos kraujyje slopina LH sekreciją (neigiamas grįžtamasis ryšys). Šis efektas pasireiškia, veikiant hipotalamo centrus. Po tam tikro laiko geltonasis kūnas degeneruoja. Geltonajam kūnui sunykus, staigia sumažėja estrogenų ir progesterono koncentracija kraujyje. Tada padidėja FSH koncentracija, dėl ko pradeda vystytis nauji folikulai ir ovuliacinis ciklas vėl kartojasi iš pradžių [1]. Ovuliacinio ciklo hormoninės reguliacijos blokinė schema pateikta 1 pav. [4].



GRF: gonado-rilizing faktorius;  
 FSH: folikulus stimuliuojantis hormonas;  
 LH: liuteinizuojantis hormonas;  
 E: estradiolis;  
 P: progesteronas;  
 +: teigiamas arba stimuliuojantis poveikis;  
 -: neigiamas arba slopinantis poveikis.

1 pav. Grįžtamieji ryšiai sistemoje “hipotalamas – hipofizė – gonados”

Nagrinėjamos sistemos tarpusavio ryšius galima interpretuoti kaip ekologinį uždavinį “plėšrūnas – auka”. Remiantis bendra hormonų sąveikos schema (1 pav.), buvo sukurtas hormonų sąveikos ovuliacinio ciklo metu matematinis modelis [2, 3]. Kaip buvo minėta ovuliacinį ciklą sudaro dvi fazės: pre- ir postovuliacinė – kurioms būdingos skirtingos hormoninės produkcijos, keičiasi ir reguliaciniai mechanizmai. Taip pat pakinta steroidų gamybos biochemija: preovuliacinėje fazėje estrogenai yra sintetinami iš androgenų aromatinės reakcijos metu, o postovuliacinėje fazėje – fermentų pagalba gaminami iš

cholesterolio. Todėl gonadų sekretuojamą *estradiolį*  $E$  sudarys du komponentai: estradiolis  $E_-(t)$  pre- ir estradiolis  $E_+(t)$  postovuliacinėje fazėse.

Tegul  $L(t)$ ,  $F(t)$ ,  $P(t)$  – atitinkamai LH, FSH ir *progesterono*  $P$  koncentracija kraujyje laiko momentu  $t$ ;  $E_-(t)$ ,  $E_+(t)$  – atitinkamai estradiolio  $E$  koncentracija kraujyje laiko momentu  $t$  pre- ir postovuliacinėje fazėje. Tada sistemą “hipofizė – gonados” aprašys šios netiesinės diferencialinės lygtys su vėlavimu:

$$\dot{F}(t) = r_F \left[ 1 + a \left( 1 - \frac{E_-(t-1)}{K_{E_-}} \right) - \frac{F(t)}{K_F} \right] F(t), \quad (1)$$

$$\dot{E}_-(t) = r_{E_-} \left[ 1 + b \left( 1 - \frac{F(t)}{K_F} \right) - \frac{E_-(t-h_{E_-})}{K_{E_-}} \right] E_-(t), \quad (2)$$

$$\dot{L}(t) = r_L \left[ 1 + c \left( \frac{E_-(t-1)}{K_{E_-}} - \frac{P(t)}{K_P} \right) - \frac{L(t)}{K_L} \right] L(t), \quad (3)$$

$$\dot{P}(t) = r_P \left[ \alpha \frac{L(t-h_{E_-})}{K_L} + (1-\alpha) \frac{E_+(t-h_{E_+})}{K_{E_+}} - \frac{P(t)}{K_P} \right] P(t), \quad (4)$$

$$\dot{E}_+(t) = r_{E_+} \left[ \frac{E_-(t)}{K_{E_-}} - \frac{E_+(t-h_{E_+})}{K_{E_+}} \right] E_+(t), \quad (5)$$

$$E(t) = E_-(t) + E_+(t-h_{E_-}). \quad (6)$$

Čia  $K_{E_-}$ ,  $K_{E_+}$ ,  $K_P$ ,  $K_L$ ,  $K_F$  – atitinkamai estradiolio  $E$  (pre- ir postovuliacinėje fazėje), progesterono  $P$ , LH, FSH vidutinės koncentracijos kraujyje. Parametrai  $r_{E_-}$ ,  $r_{E_+}$ ,  $r_P$ ,  $r_L$ ,  $r_F > 0$  charakterizuoja tiesinį atitinkamų hormonų koncentracijos didėjimo greitį. Tai, kad cirkuliuojantis kraujyje estradiolis  $E_-$  įtakoja FSH sekreciją, lygtyje (1) atspindi narys  $a \left( 1 - \frac{E_-(t-1)}{K_{E_-}} \right)$ , ( $a > 0$ ). Pavyzdžiui, laiko momentu, kai  $E_-(t) < K_{E_-}$ , tai  $F(t)$  augimo

greitis didėja, t.y. suintensyvėja FSH sekrecija hipofizėje, o kai  $E_-(t) > K_{E_-}$ , tai FSH koncentracija kraujyje sumažėja, nes pasireiškia  $E_-$  slopinimo efektas. Lygtyje (3)  $E_-$  skatina hipofizės hormono LH sekreciją ( $c > 0$ ), tačiau LH taip greitai į šį signalą “neatsiliepia”, nes jo išsiskyrimui reikia tam tikro laiko tarpo. Modelyje mes į tai atsižvelgiame įvesdami vienos paros trukmės vėlavimą. Analogiškai lygtyje (1) FSH išsiskyrimui reikalingas toks pat vėlavimas. Progesteronas  $P$  slopina LH sekreciją. Ši

reguliacija, kurią lygtys (1), (2) ir (3) realizuoja parametrai  $a, b, c$ , vyksta per grįžtamojo ryšio mechanizmą. Didėjant parametrams  $a, b, c$  intensyvėja hormonų FSH, LH ir  $E_-$  gamyba bei sekrecija.  $E_-$  gamyba vaidina pagrindinį vaidmenį mūsų nagrinėjamoje sistemoje. Folikulai subręsti ir pradėti gaminti estradiolį yra būtinas tam tikras laiko tarpas, kurį į lygtis (2) ir (5) įvedėme kaip vėlavimą  $h_{E_-}$  ir  $h_{E_+}$ . Todėl estradiolio  $E_-$  koncentracijos pokyčiai laiko momentu  $t$  priklausys nuo šio hormono koncentracijos laiko momentu  $t - h_{E_-}$ , t.y. priklausys nuo folikulo subrendimo laipsnio: kuo jaunesnis folikulas, tuo mažiau produkuoja estrogenų ir atvirkščiai. Analogiškai interpretuojamas vėlavimas  $h_{E_+}$  postovuliacinėje fazėje.

### LITERATŪRA

- [1] Bogumil R.J., Ferin M., Rootenberg J., Speroff L., Van de Wiele R.L. Mathematical studies of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, No. 35.
- [2] D. Švitra, R. Grigolienė, A. Puidokaitė. Ovuliacinio ciklo reguliacija. Konferencija "Netiesiniai procesai, jų modeliavimas ir valdymas". Klaipėda. 1997.
- [3] D. Švitra, R. Grigolienė. Estrogeninių hormonų dinamika. Konferencija "Biomedicininė inžinerija". Kaunas. 1997.
- [4] Dž. Temperman, Ch. Temperman. *Medžiagų apykaitos endokrininėje sistemoje fiziologija*, Maskva, Medicina. 1983 (rusų k.).

### The model of reproductive system

*D. Švitra, R. Grigolienė*

The aim of the work is to create a mathematical model of the dynamics of estrogenic hormones. The characteristics of the physiology of female reproductive system, hormonal regulation of the ovulatory cycle: feedbacks in the system "pituitary-gonads" are described. It is shown a schematic representation of the pituitary-gonads circuit, on which base the mathematical model is proposed. The mathematical model consists of 6 nonlinear differential equations with time delay.