

# **XII конференция по математическим моделям и численным методам в биоматематике**



Marchuk Institute of  
Numerical Mathematics  
of the Russian  
Academy of Sciences



Moscow Center for  
Fundamental and  
Applied Mathematics  
at INM RAS



SECHENOV  
UNIVERSITY  
LIFE SCIENCES



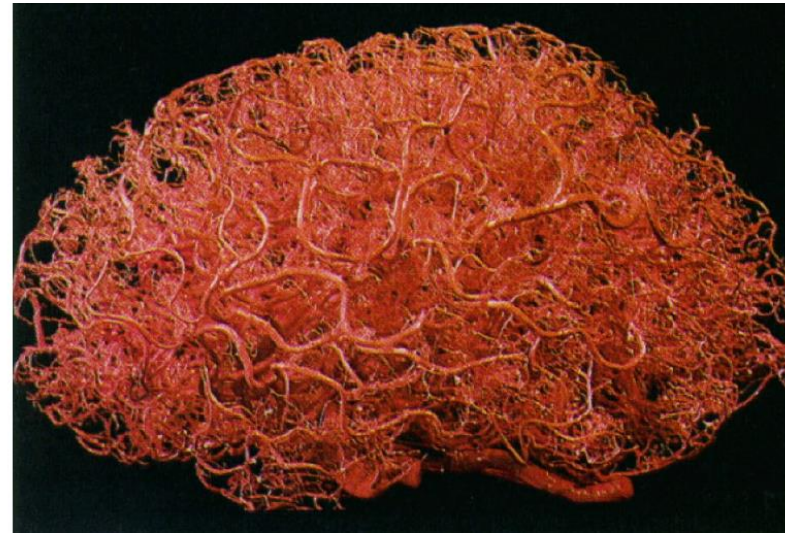
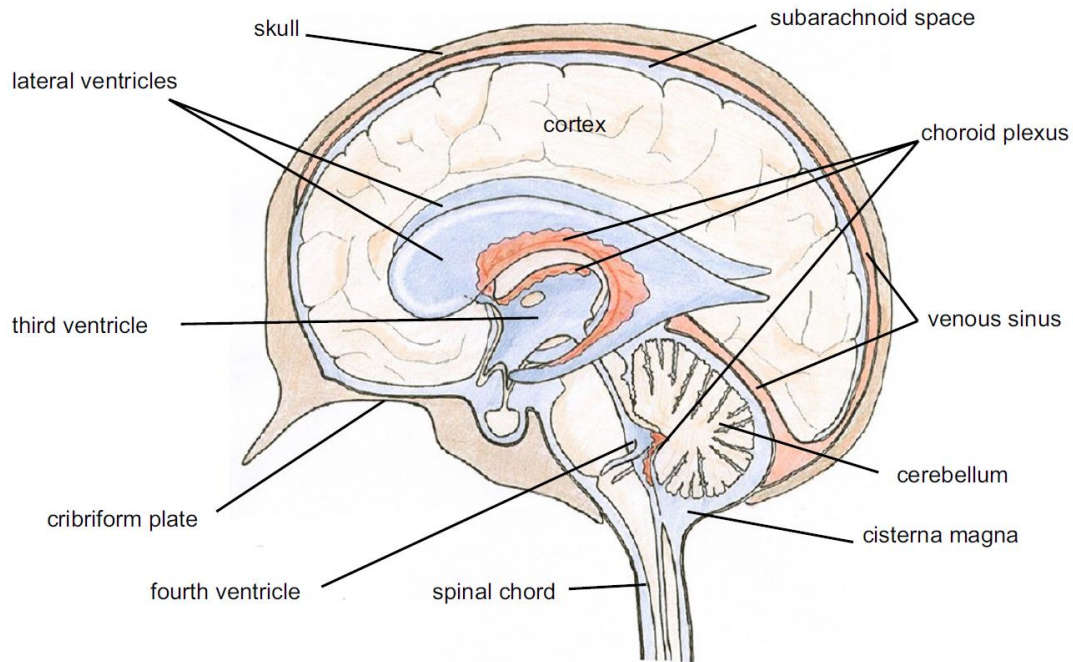
**ИНСТИТУТ**  
ЦИТОХИМИИ И  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ

## **МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФУЗИИ МЕТАБОЛИТОВ ВБЛИЗИ КАПИЛЛЯРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**Нарциссов Ярослав Рюрикович**

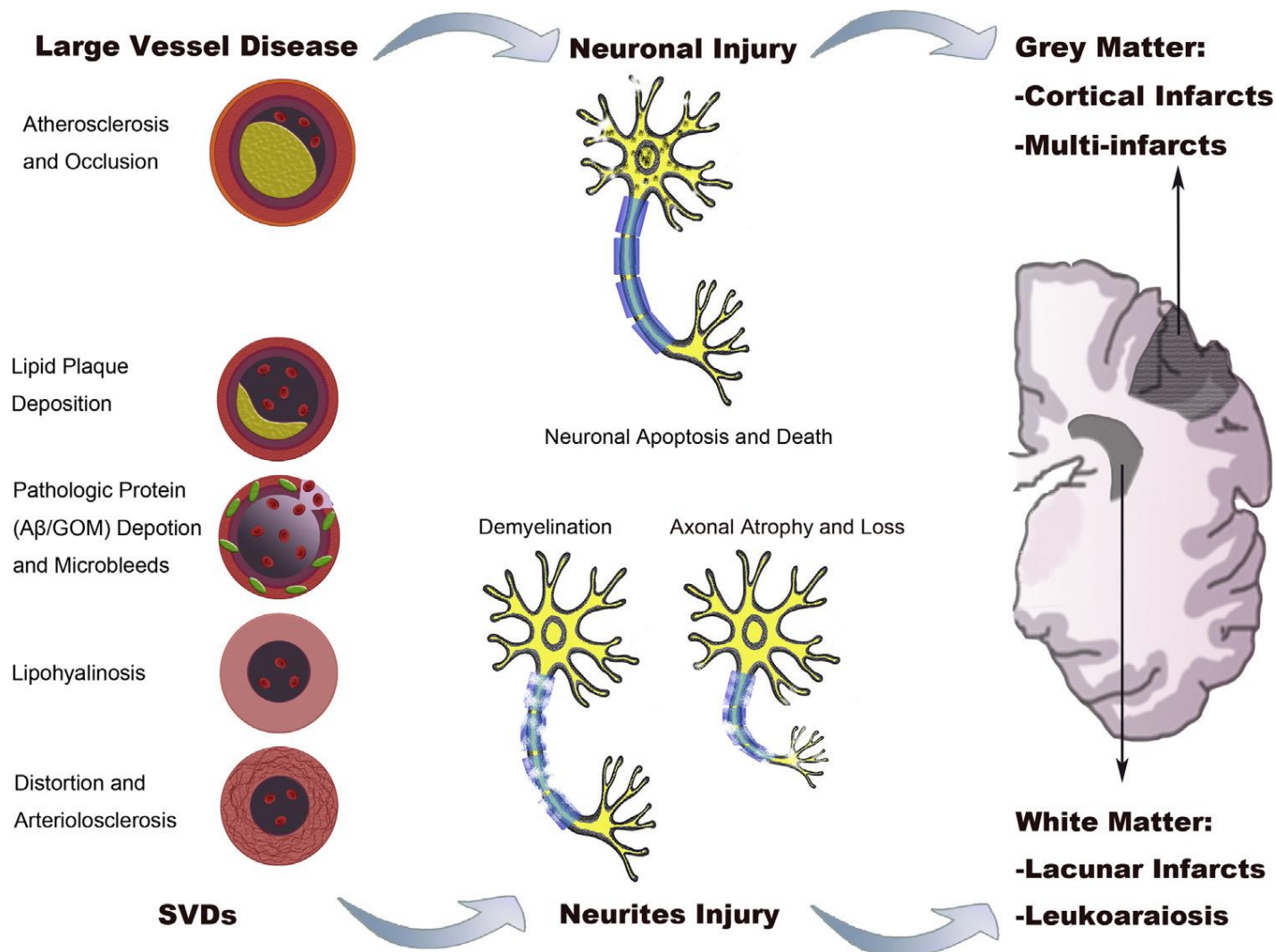
**НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии,  
Москва.**

# СХЕМАТИЧНАЯ СТРУКТУРА МОЗГА И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ



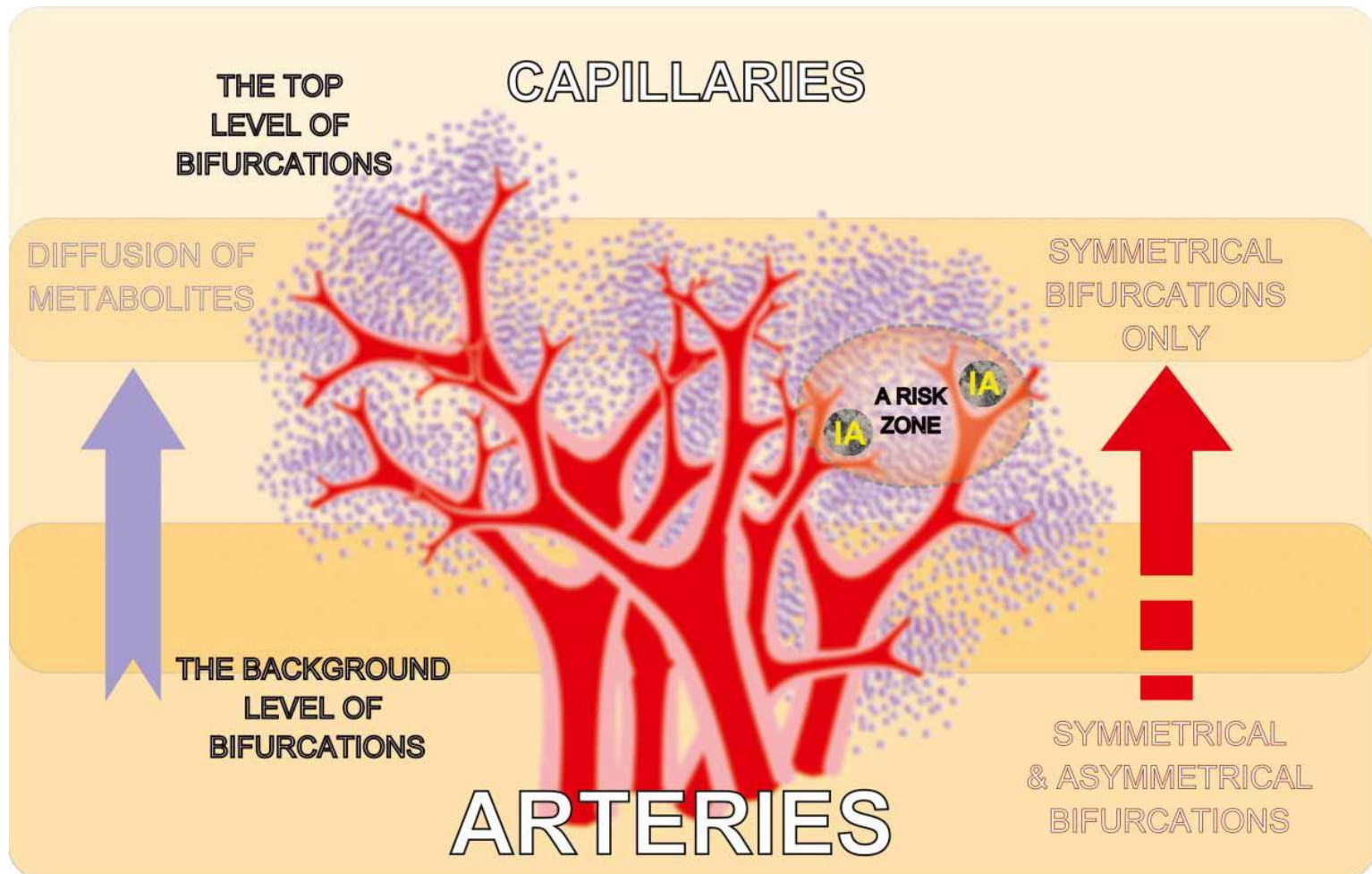
Hladky S, Barrand, M.A. 2016. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS* 13(1).

# ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ В МОЗГЕ





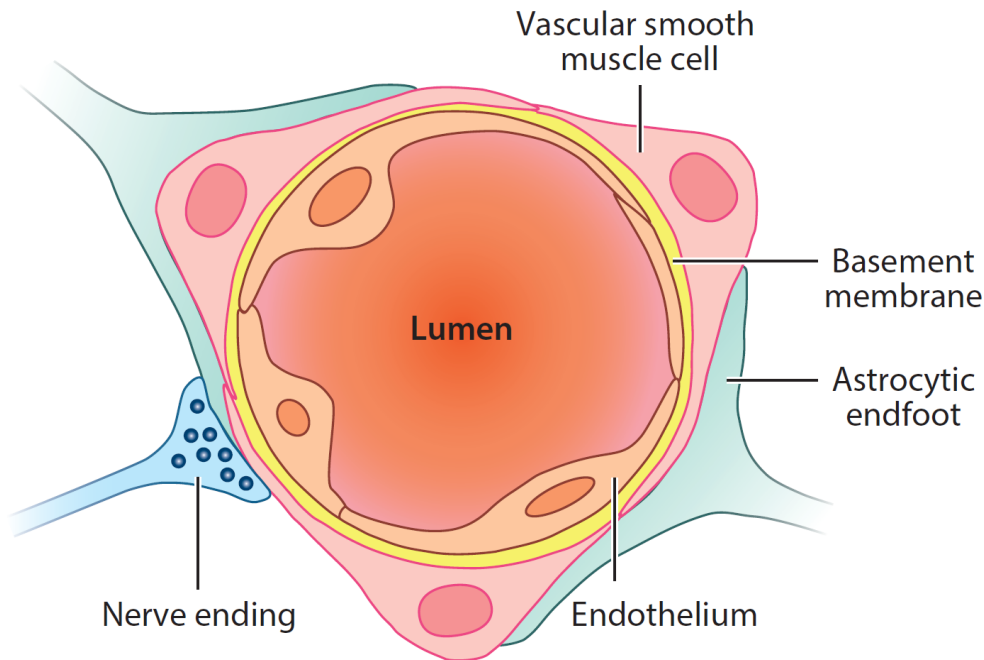
# СХЕМАТИЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ОЧАГА



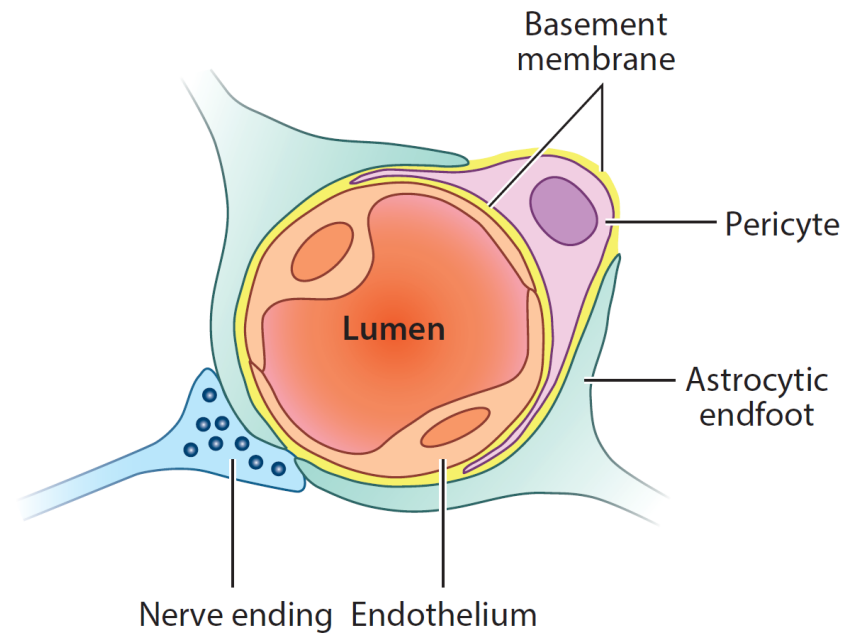
Nartsissov Y. 2017. Geometries of vasculature bifurcation can affect the level of trophic damage during formation of a brain ischemic lesion. Biochemical Society Transactions 45(5):1097-103.

# АНАТОМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕЙРО-ВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ (NVU)

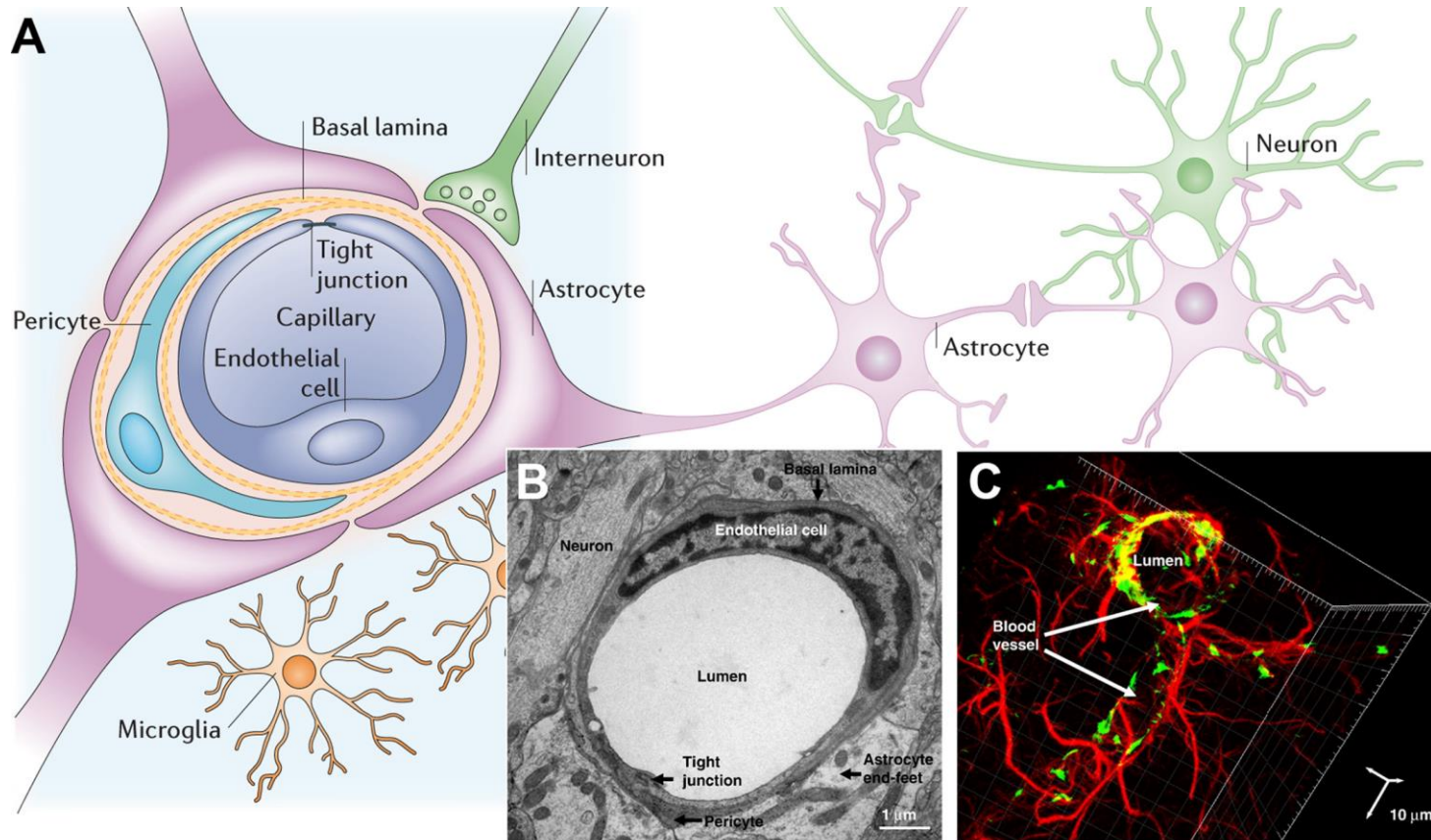
**Intracerebral arteriole**



**Intracerebral capillary**



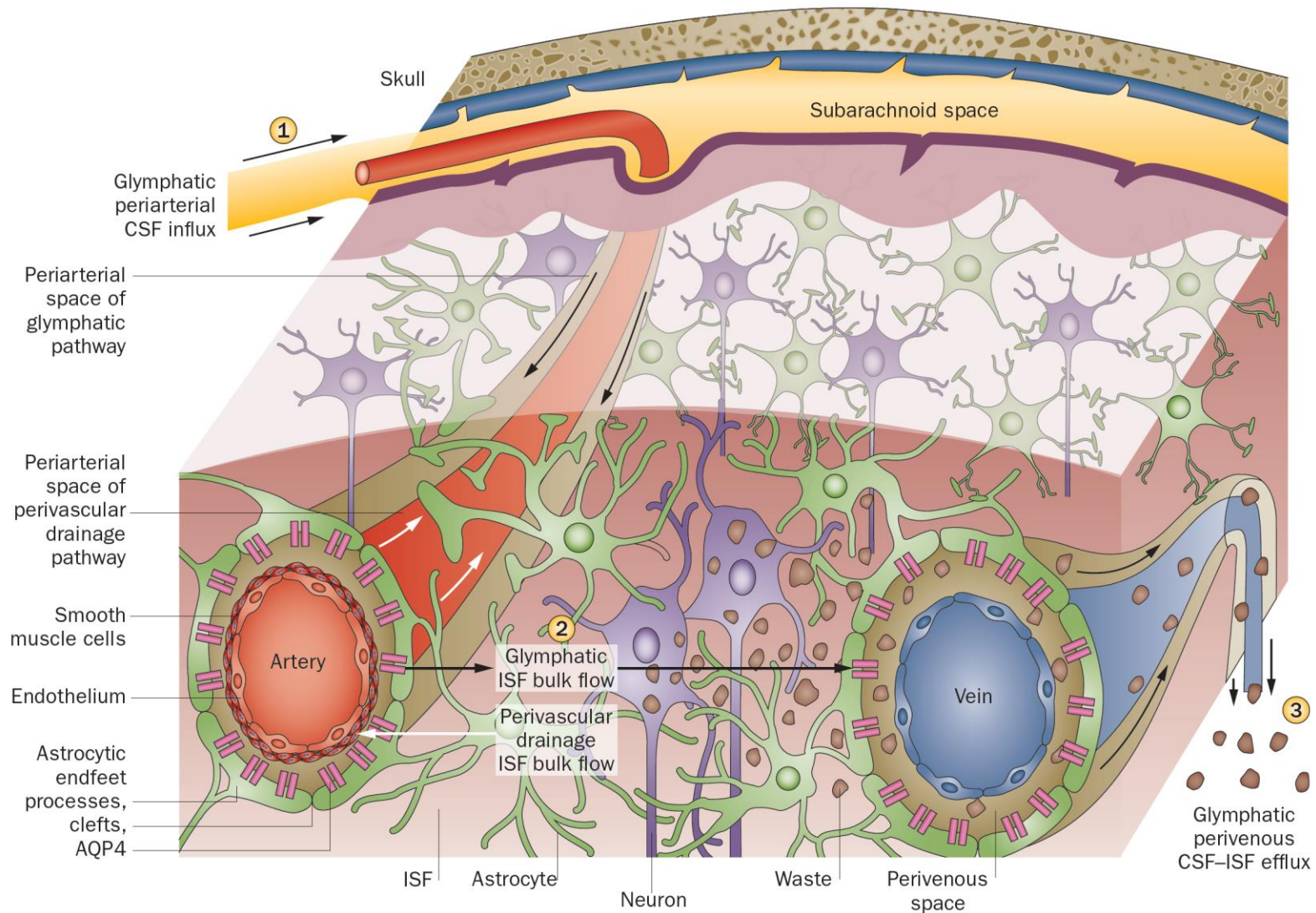
# АНАТОМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕЙРО-ВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ (NVU)



McConnell HL, Kersch CN, Woltjer RL, Neuwelt EA. 2017. The translational significance of the neurovascular unit. *Journal of Biological Chemistry* 292(3):762-70.

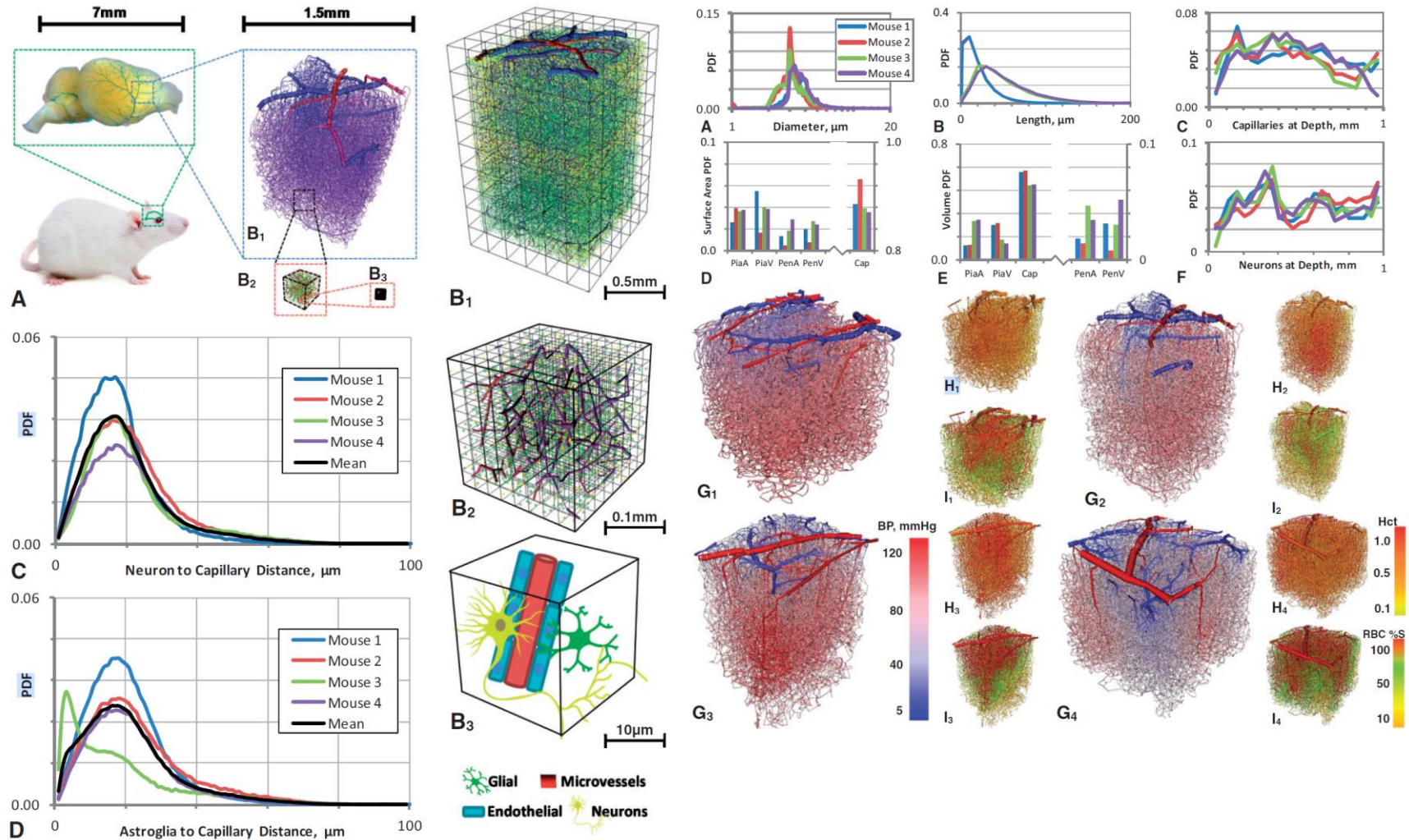


# ДВИЖЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ТКАНИ МОЗГА



Andreone B.J., Lacoste B. and Gu C. Neuronal and Vascular Interactions. *Annual Review of Neuroscience*. 2015, p. 25-46.

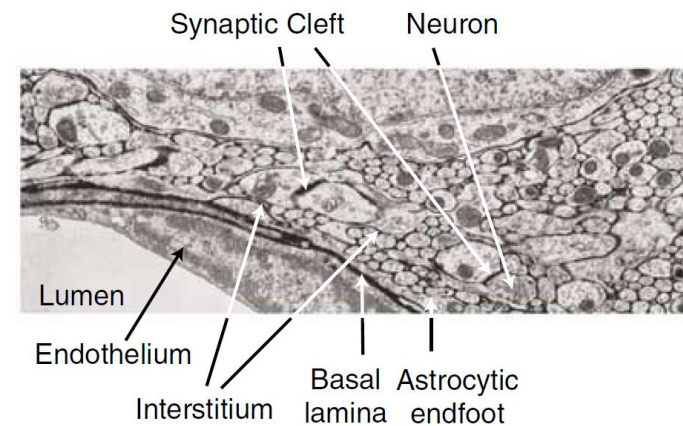
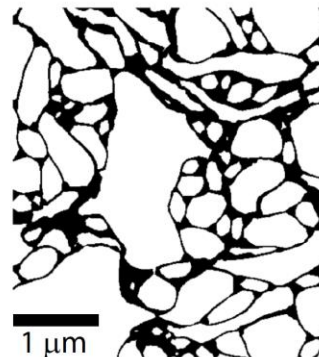
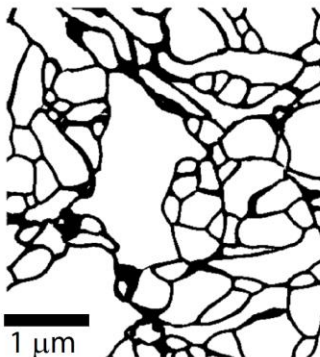
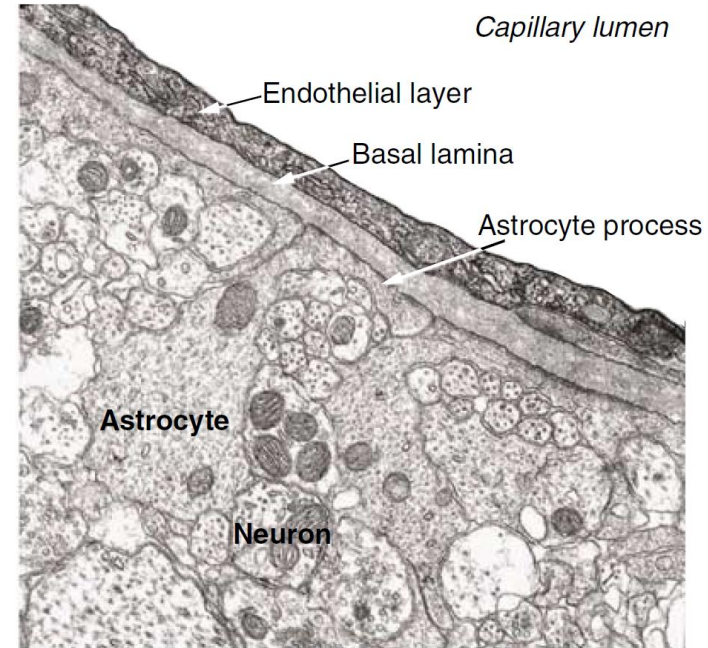
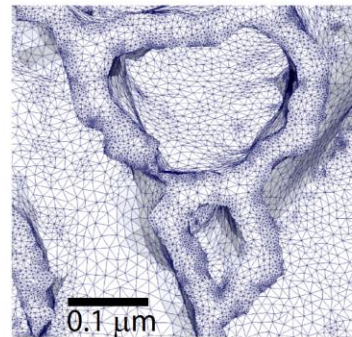
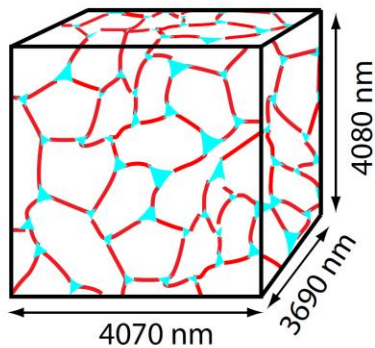
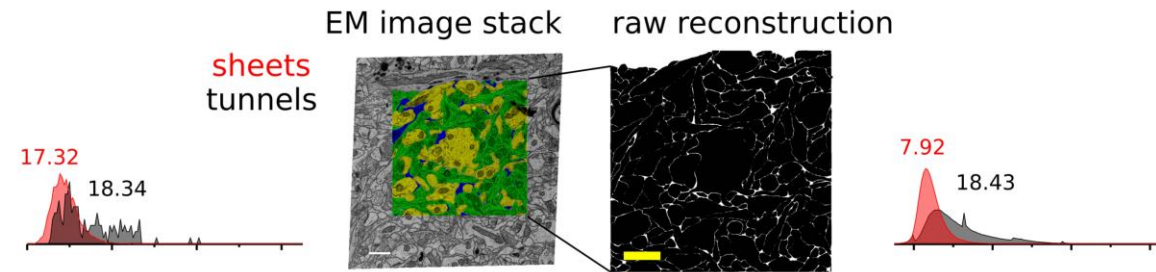
# РЕКОНСТРУКЦИЯ КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭКСПЕРИМЕНТОВ



Gould IG, Tsai P, Kleinfeld D, et al. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2017; 37: 52-68.



# РЕКОНСТРУКЦИЯ ТКАНИ НА ОСНОВЕ ПОСЛОЙНЫХ ИМИДЖЕЙ МОЗГА

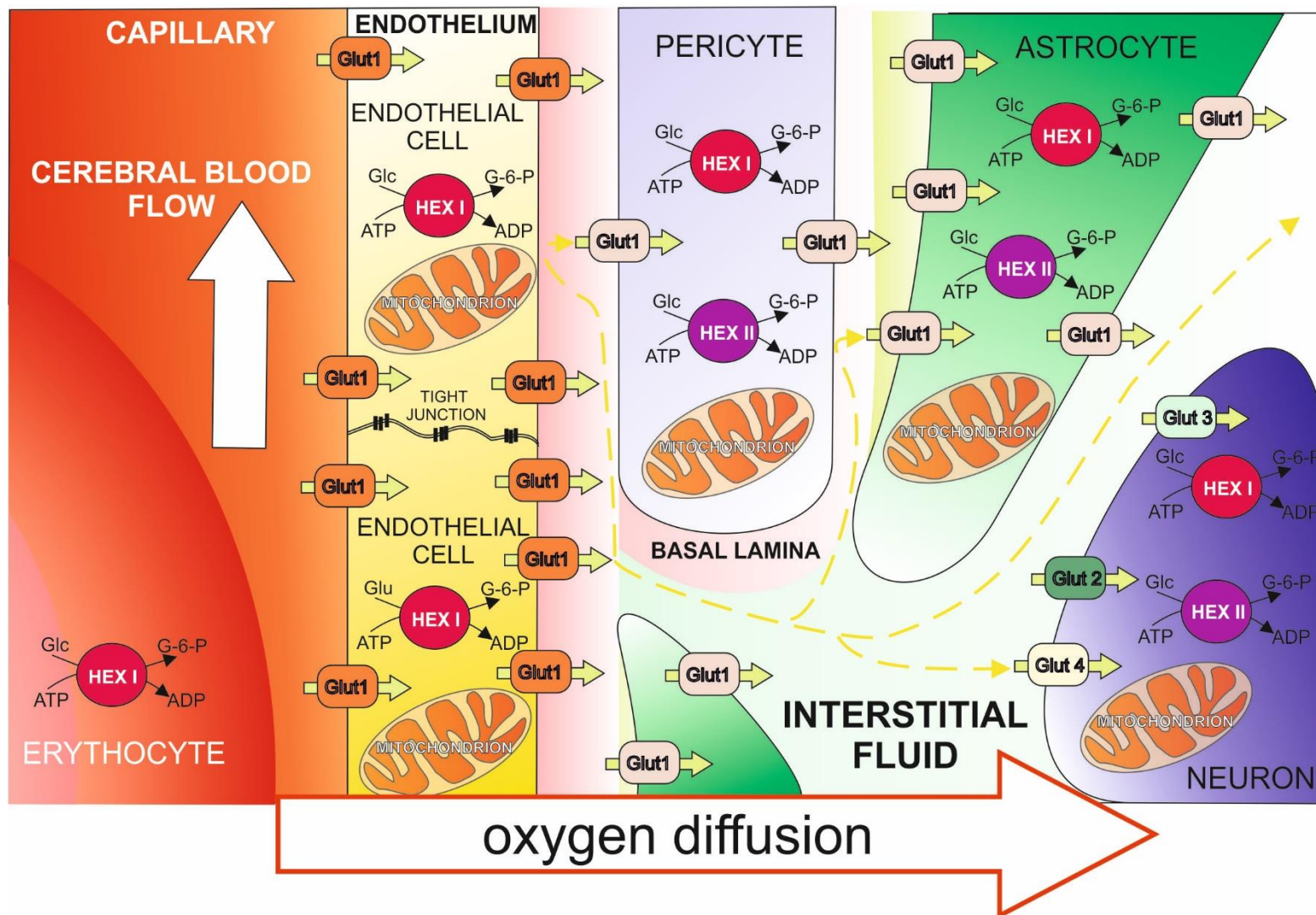


Holter, 2017; Simpson, 2007; Kinney, 2013

# МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА В ТКАНЯХ МОЗГА

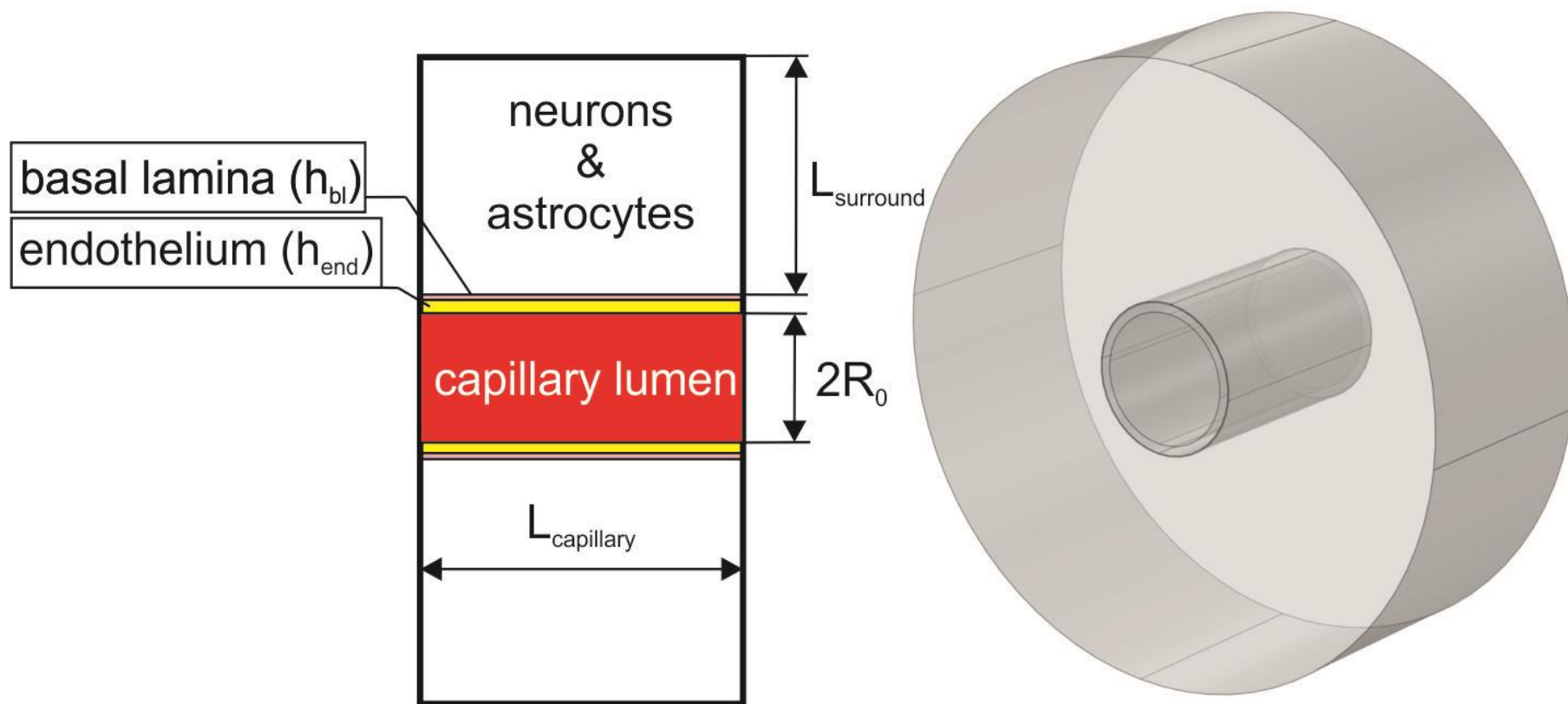
| Математическая модель                                                     | Основной результат                                                                                                                          | Тип модели            | Ссылка            |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Система кинетических уравнений на метаболиты, привязанная к компартментам | Данные по кинетике лактата соответствуют гипотезе о нейронно-астроцитном челночном механизме. Необходимо оценить $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ | Точечная              | Aubert, 2005      |
| Система кинетических уравнений на метаболиты, привязанная к компартментам | Выброс астроцитом лактата и его потребление нейроном (в отличии от глюкозы) связано с функциональной активностью последнего                 | Точечная              | Occhipinti, 2010  |
| Модель реакция-диффузия без учета конвекции                               | вазодилатация артериол приводит к увеличению концентрации глюкозы в ткани мозга.                                                            | 3D распределенная     | Нарциссов, 2013   |
| Модель реакция-диффузия интегрированная по пространству                   | изменение активности синапса относительно капилляра существенно изменяет параметры точечной модели                                          | Псевдо-распределенная | Calvetti, 2015    |
| Модель конвекции и диффузии с учетом моделирования течения жидкости       | диффузии (без конвекции) в ECS достаточно для анализа экспериментального исследования транспорта в паренхиме головного мозга.               | 2D распределенная     | Jin, 2016         |
| Модель реакции-диффузии с учетом конвекции и течения жидкости             | Подбор режимов для оптимизации доставки лекарств с учетом повышенного режима конвекции                                                      | 3D распределенная     | Zhan, 2017        |
| Система кинетических уравнений на метаболиты и модель Ходжкина-Хаксли     | Повторяющиеся события распространения торможения не могут быть объяснены исключительно электрофизиологией                                   | Точечная              | Capo-Rangel, 2020 |

# СХЕМАТИЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОК МОЗГА ВБИЛИЗИ КАПИЛЛЯРА





# ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИРУЕМОЙ ОБЛАСТИ ТКАНИ ВБЛИЗИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА



# МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВИЖЕНИЕ ЖИДКОСТИ В КАПИЛЛЯРЕ И ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЯХ

нейроны и астроциты

**Течение жидкости в пористой среде**

**Закон Дарси**

$$\vec{u} = -\frac{\kappa}{\mu} \nabla p$$
$$\rho \nabla \vec{u} = 0;$$

**Явное течение**

базальная мембрана

**в этих областях  
не моделируется**

эндотелий

**Граница без проскальзывания**

**Модель Карро**

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} = -\nabla p + \nabla \left( \mu(|\dot{\gamma}|) \left( \nabla \vec{u} + (\nabla \vec{u})^T \right) \right);$$

$$\dot{\gamma} = 2\varepsilon = \nabla \vec{u} + (\nabla \vec{u})^T, \quad |\dot{\gamma}| = \sqrt{2(\varepsilon : \varepsilon)},$$

$$\mu(|\dot{\gamma}|) = \mu_\infty + (\mu_0 - \mu_\infty) \left[ 1 + (\lambda \dot{\gamma})^2 \right]^{\frac{(n-1)}{2}};$$

$$\rho \nabla \vec{u} = 0;$$

**Уравнение Навье –Стокса  
для несжимаемой  
не Ньютоновской жидкости**

кровоток

# МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ

**Конвекционная модель  
«реакция-диффузия»  
в пористой среде**

нейроны и астроциты

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[ \varepsilon_p c_{Glc}(\vec{r}, t) + (\rho \cdot c_{Glc(p)}(\vec{r}, t)) \right] = \nabla \cdot \left( \left( \mathbf{D}_d + \frac{\varepsilon_p}{\tau} \mathbf{D} \right) \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t) \right) - \vec{u} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t) - \frac{k_{cat} \cdot f_{hexokinase}(\vec{r}) \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m + c_{Glc}(\vec{r}, t)};$$

$$c_{Glc}(\vec{r}, t)|_{t=0} = c_{Glc}^0(\vec{r});$$

$$-\vec{n} \cdot \left[ \left( \vec{J}_{Glc} + \vec{u} \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_I - \left( \vec{J}_{Glc} + \vec{u} \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{II} \right] = \frac{f_{GLUT1}(\vec{r}) \cdot V_{max} \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m + c_{Glc}(\vec{r}, t)}$$

**Условие непрерывности**

**потока на границе**

базальная мембрана

~~Условие непрерывности потока на границе~~

**Конвекционная модель «реакция-диффузия»  
в изотропной среде**

эндотелий

~~Условие непрерывности потока на границе~~

**Конвекционная модель  
«реакция-диффузия»  
в изотропной среде**

$$\frac{\partial c_{Glc}(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t)) - \vec{u} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t) - \frac{k_{cat} \cdot f_{hexokinase}(\vec{r}) \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m + c_{Glc}(\vec{r}, t)};$$

$$c_{Glc}(\vec{r}, t)|_{t=0} = c_{Glc}^0(\vec{r});$$

**Условие Данквиртца**

$$\vec{n} \cdot (\vec{J} + \vec{u} \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t)) = \vec{n} \cdot (\vec{u} \cdot \tilde{c}_{Glc}(t)); \vec{r} \in S''_{\Omega}$$

кровоток

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t)) = 0; \vec{r} \in S'_{\Omega}$$

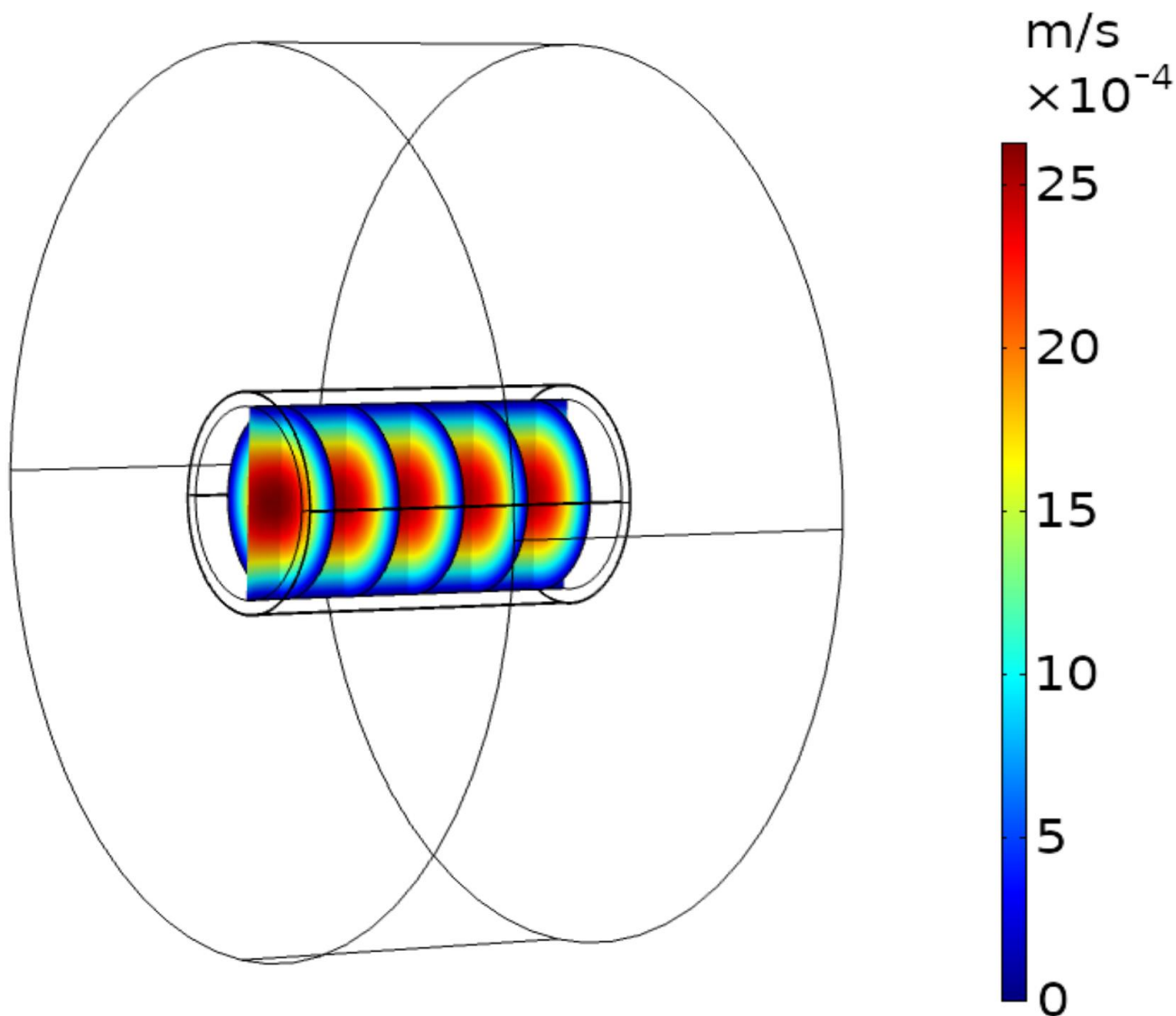


# МУЛЬТИФИЗИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

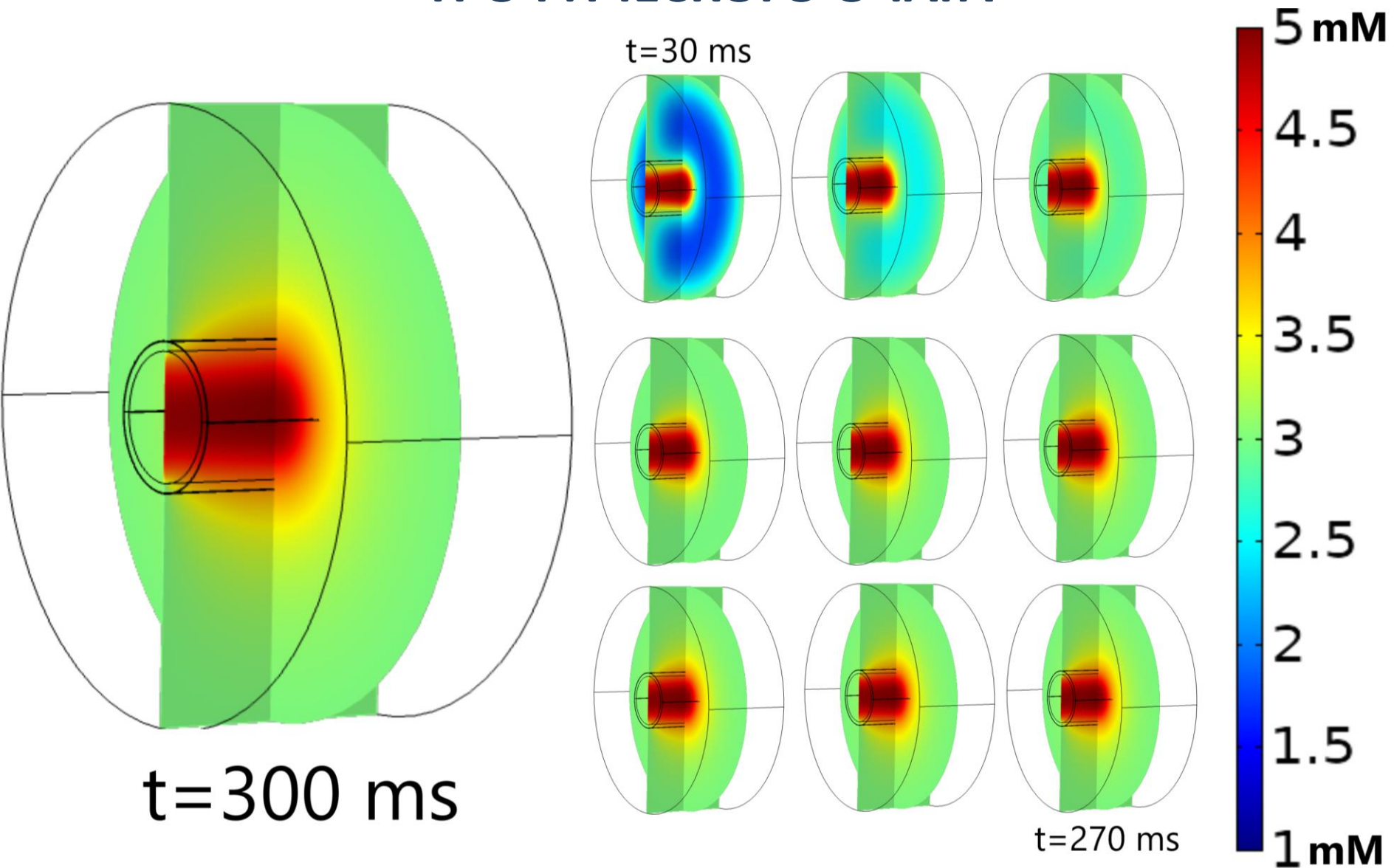
COMSOL Multiphysics®



# АМПЛИТУДА СКОРОСТИ ТЕЧЕНИЯ КРОВИ В РАССМАТРИВАЕМОМ КАПИЛЛЯРЕ

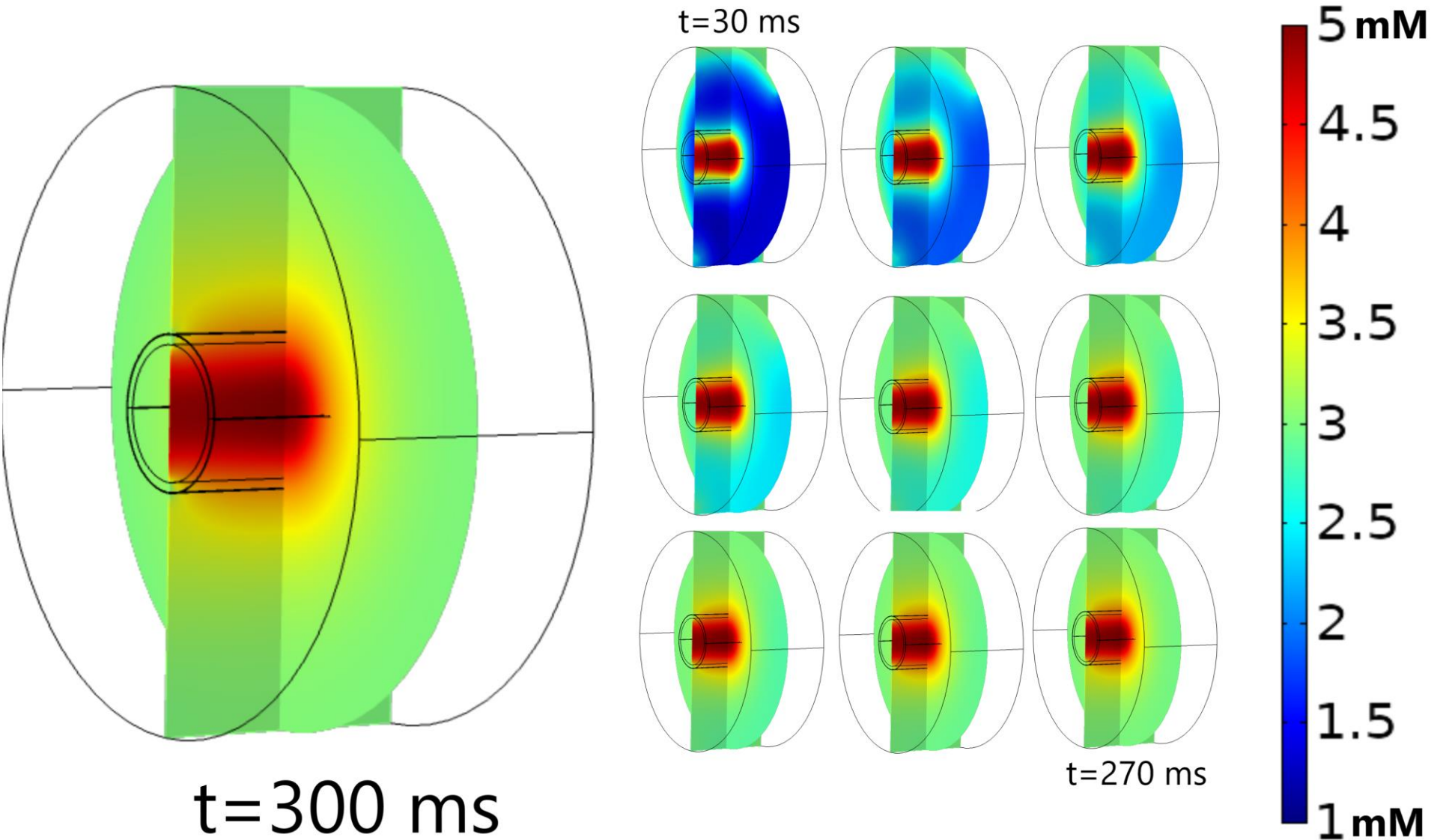


# ДИНАМИКА ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КАПИЛЛЯРА В МОЗГЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТРОФИЧЕСКОГО ОЧАГА

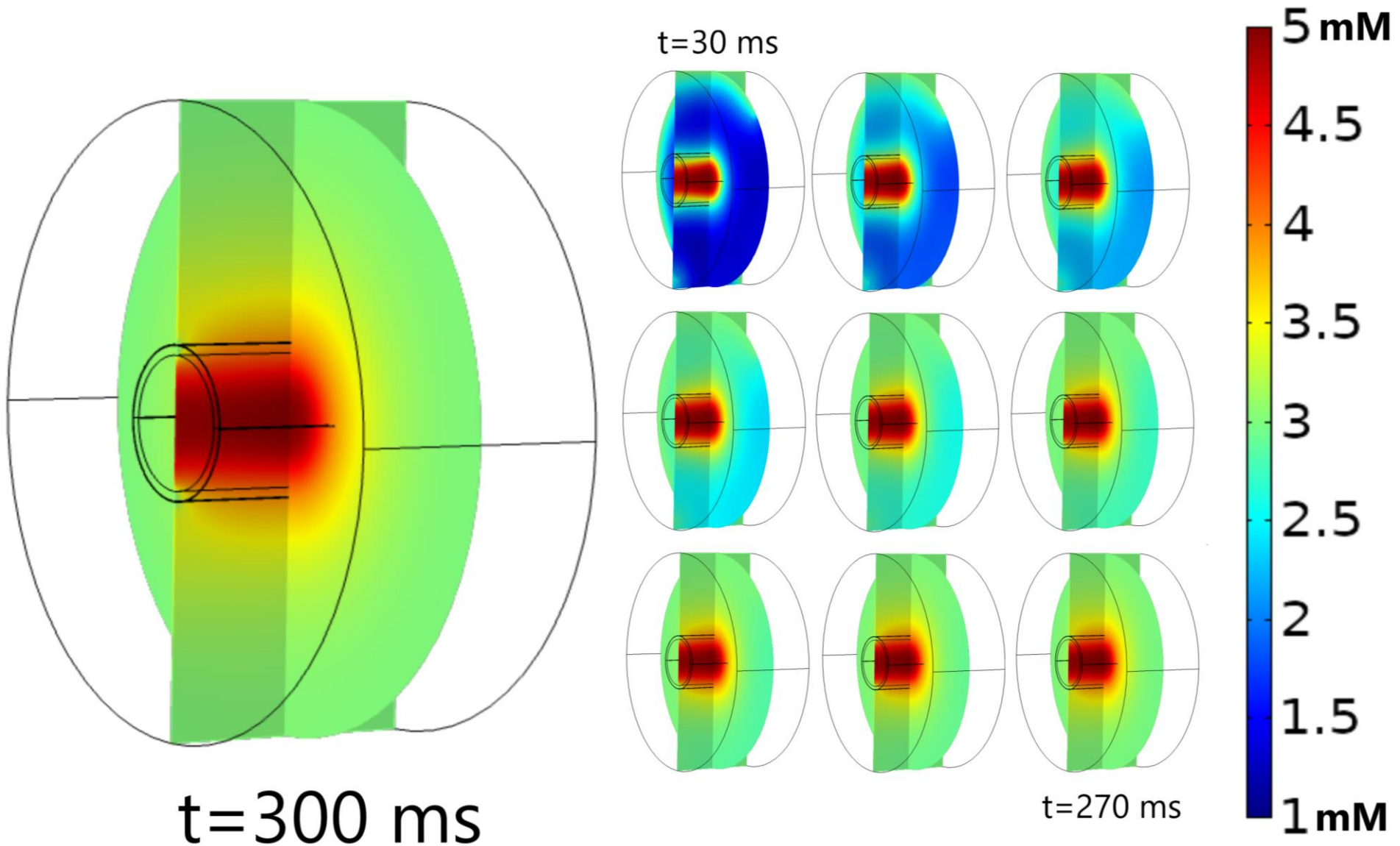




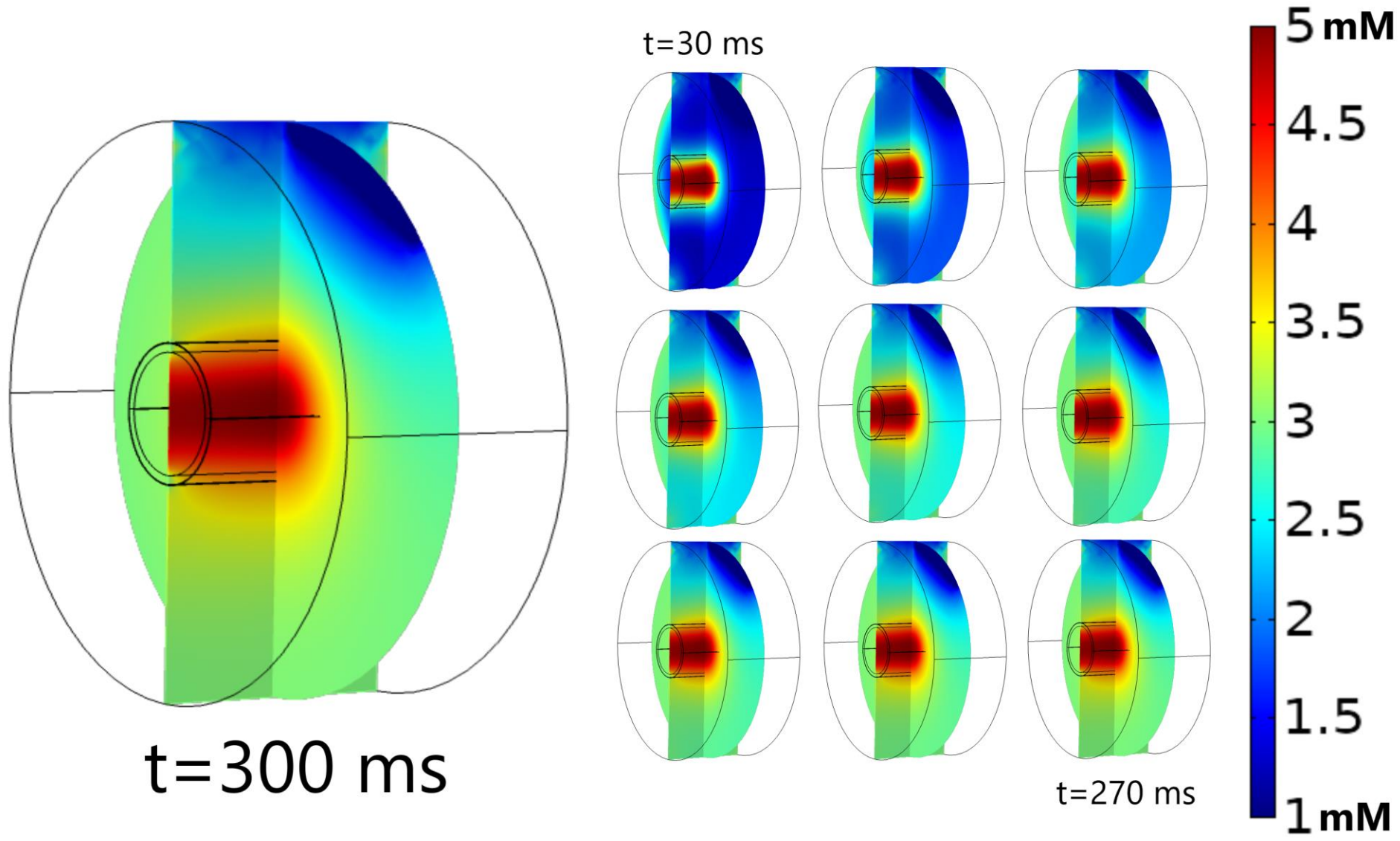
# ДИНАМИКА ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КАПИЛЛЯРА В МОЗГЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТРОФИЧЕСКОГО ОЧАГА



# ДИНАМИКА ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КАПИЛЛЯРА В МОЗГЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТРОФИЧЕСКОГО ОЧАГА



# ДИНАМИКА ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КАПИЛЛЯРА В МОЗГЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТРОФИЧЕСКОГО ОЧАГА



# ВЫВОДЫ

- ЛОКАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ ЭФФЕКТИВНО ВОСПОЛНЯЮТСЯ ЗА СЧЕТ КОНВЕКЦИОННОЙ ДИФФУЗИИ ВБЛИЗИ ПОВЕРХНОСТИ КАПИЛЛЯРОВ В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ.
- ДВИЖЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НАРЯДУ С ДИФФУЗИЕЙ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОЧАГА ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В МОЗГЕ ВБЛИЗИ КАПИЛЛЯРОВ.
- СТЕПЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ ОБЛАСТИ ТКАНИ БУДЕТ ЗАВИСЕТЬ КАК ОТ ВЗАИМНОГО ТОПОЛОГИЧЕСКОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ СОСУДА И ЗОНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ, ТАК И ОТ ТЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ .



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**