

XIII 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

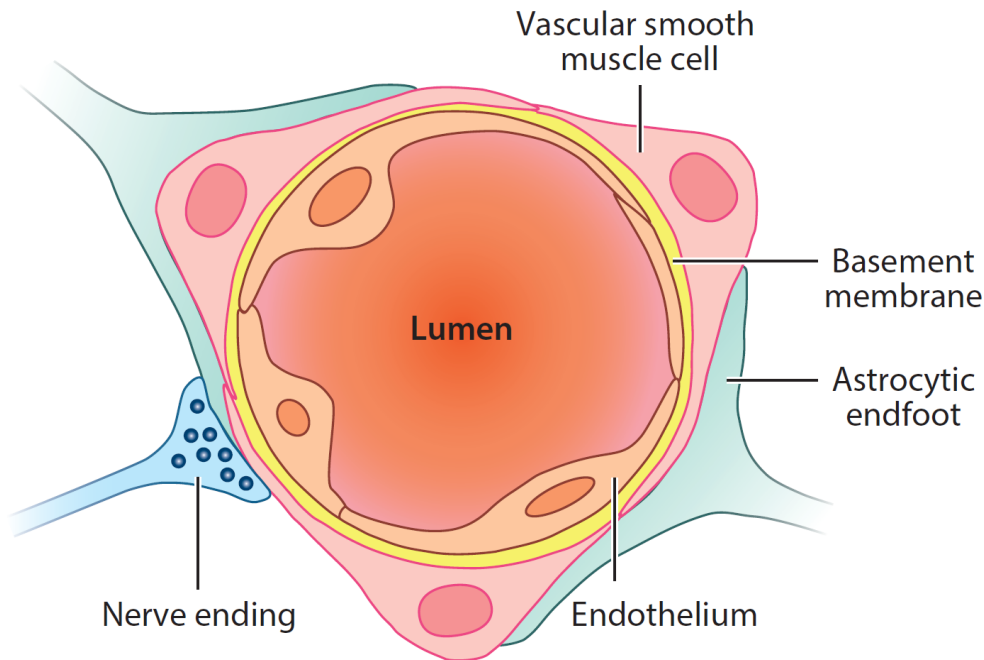
ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ГЕМАТО- ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА НА ФОРМИРОВАНИЯ ГРАДИЕНТОВ МЕТАБОЛИТОВ ВБЛИЗИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Нарциссов Ярослав Рюрикович

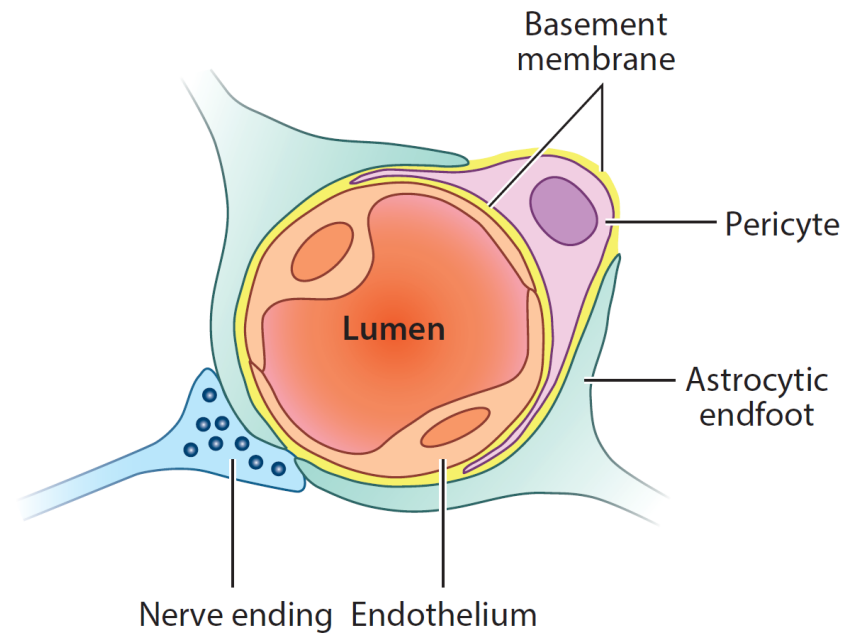
**НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии,
Москва.**

АНАТОМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕЙРО-ВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ (NVU)

Intracerebral arteriole



Intracerebral capillary



СХЕМАТИЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОК МОЗГА ВБИЛИЗИ КАПИЛЛЯРА

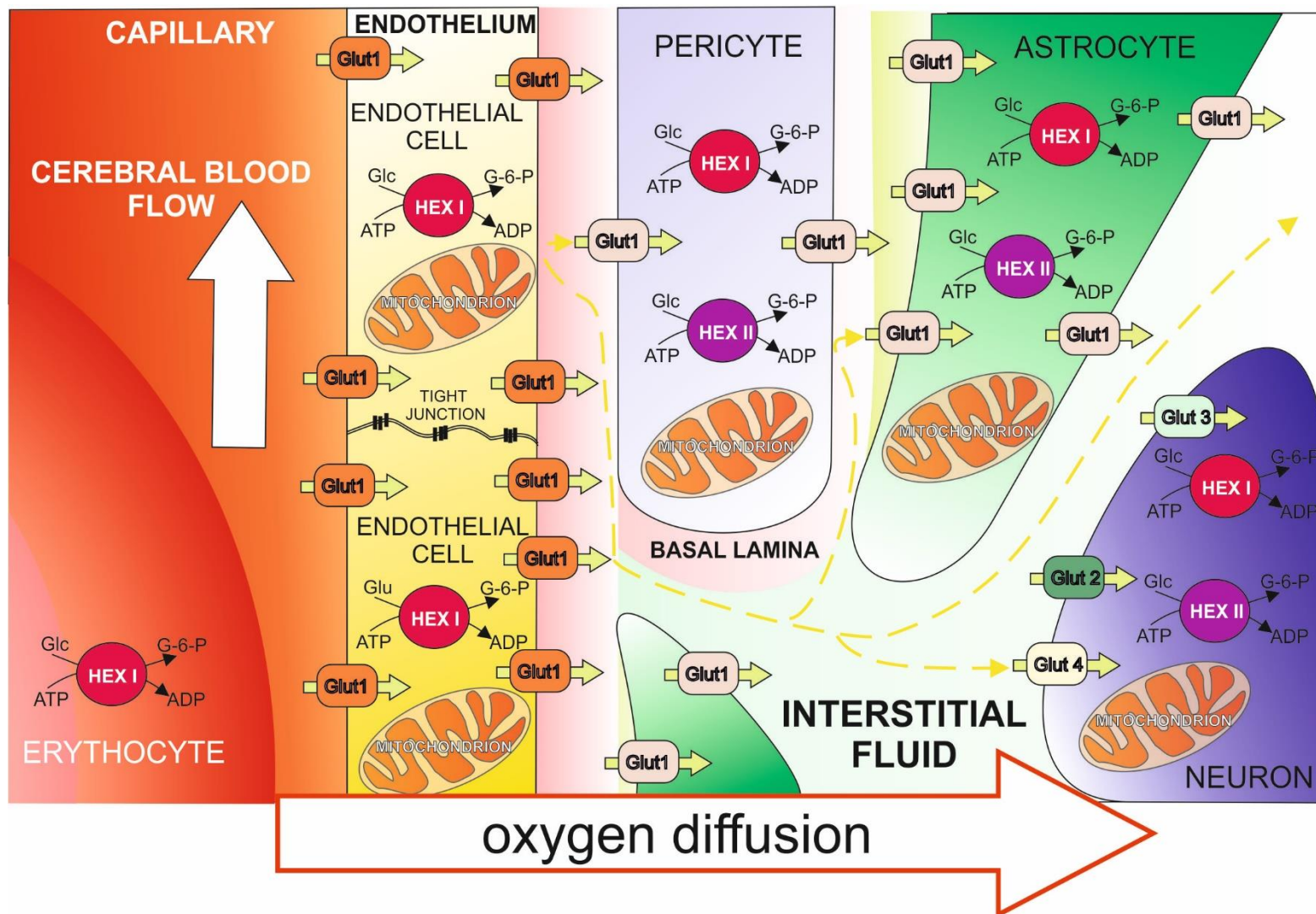
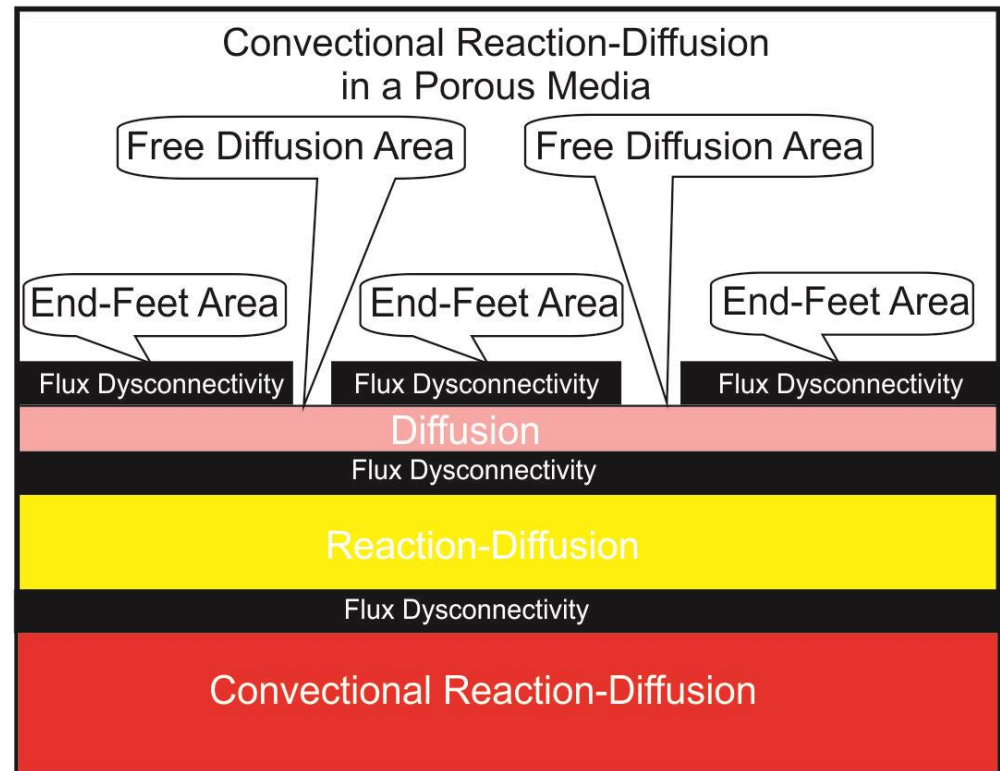
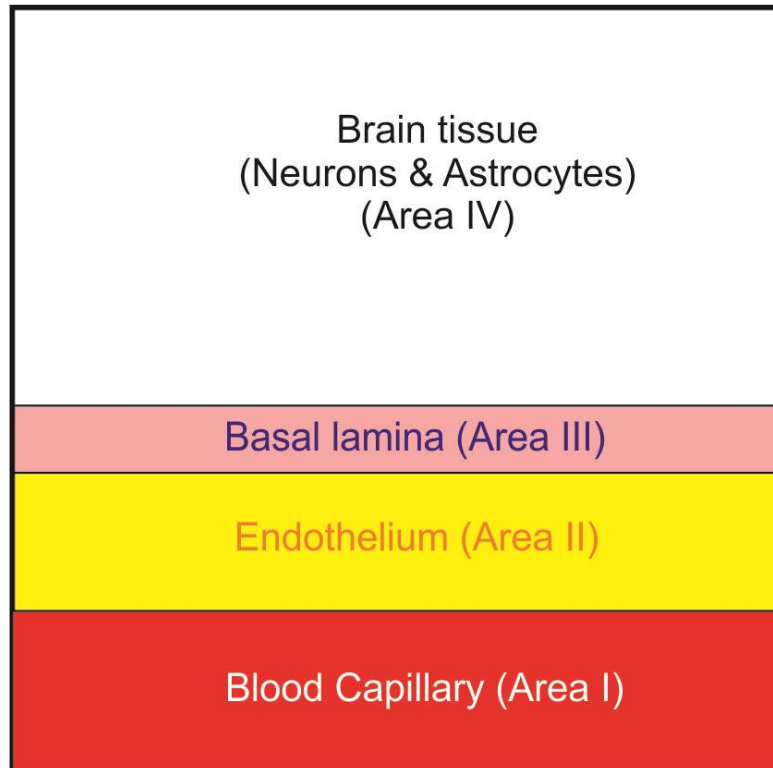


СХЕМА МОДЕЛИРУЕМОЙ ЧАСТИ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ

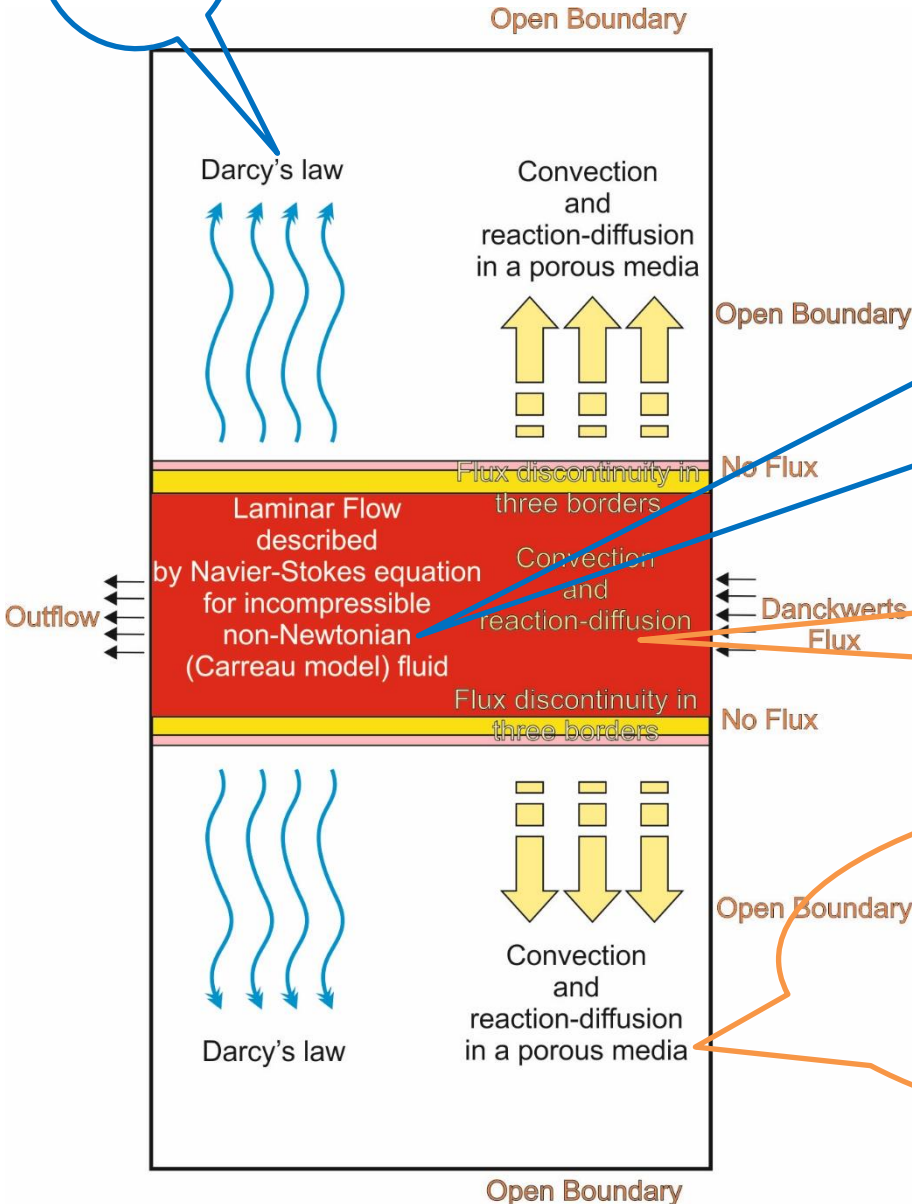


Nartsissov, Y. R. (2022) The Effect of Flux Dysconnectivity Functions on Concentration Gradients Changes in a Multicomponent Model of Convectional Reaction-Diffusion by the Example of a Neurovascular Unit, *Defect and Diffusion Forum*, in press.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ДЛЯ ЛАМИНАРНОГО ТЕЧЕНИЯ КРОВОТОКА И КОНВЕКЦИОННОЙ РЕАКЦИИ-ДИФфуЗИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА

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

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



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

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

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

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

$$\frac{\partial c_{Glc}(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t)) - \vec{u} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t) + f_{con}(c_{Glc}(\vec{r}, t), \vec{r})$$

$$f_{con}(c(\vec{r}, t), \vec{r}) = -\frac{k_{cat} \cdot f_{hexokinase}(\vec{r}) \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m + c_{Glc}(\vec{r}, t)};$$

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

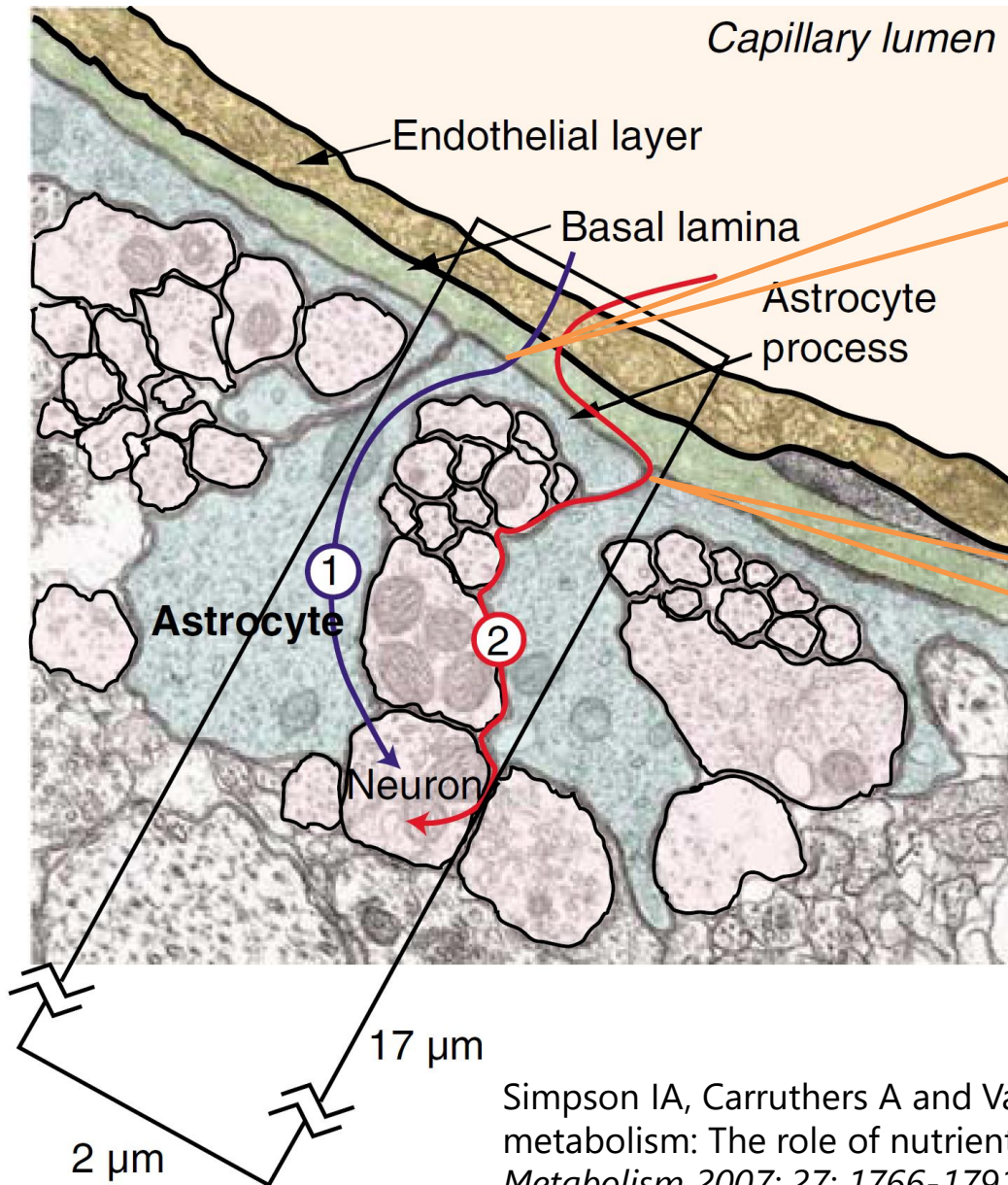
$$\frac{\partial}{\partial t} [\alpha_{ICF} c_{Glc}(\vec{r}, t)] = \nabla \cdot \left(\left(\mathbf{D}_d + \frac{\alpha_{ICF}}{\tau} \mathbf{D} \right) \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t) \right)$$

$$-\vec{u} \cdot \nabla c_{Glc}(\vec{r}, t) + f_{con}(c_{Glc}(\vec{r}, t), \vec{r})$$

$$f_{con}(c_{Glc}(\vec{r}, t), \vec{r}) = -k_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}} c_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}} \left[1 + \left(\frac{c_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}}}{K_{I,ATP}} \right)^{nH} \right]^{-1} \frac{c_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}}(\vec{r}, t)}{c_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}}(\vec{r}, t) + K_{Glc}};$$

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

ДВА ПУТИ ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ В ТКАНИ МОЗГА ВБЛИЗИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА



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

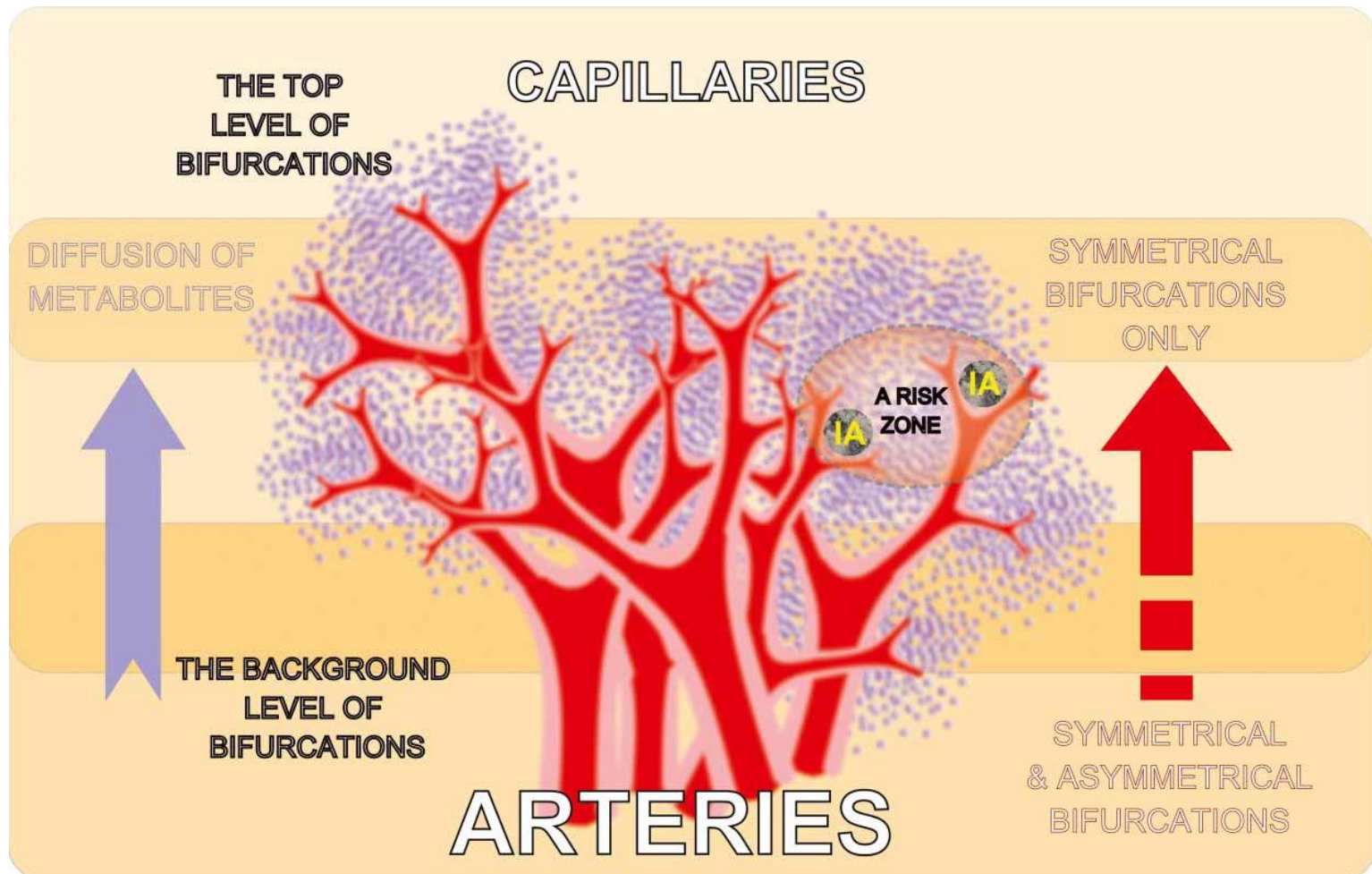
**Транспорт через
переносчик GLUT1 в
end-feet астроцитов**

$$-\vec{n} \cdot \left[(\vec{J}_{Glc} + \vec{u} \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t))_{II} - (\vec{J}_{Glc} + \vec{u} \cdot c_{Glc}(\vec{r}, t))_I \right] = 0$$

**Непосредственная диффузия в
интерстициальную жидкость
через контакты между end-feet
астроцитов**

Simpson IA, Carruthers A and Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: The role of nutrient transporters. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2007; 27: 1766-1791.

СХЕМАТИЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ОЧАГА



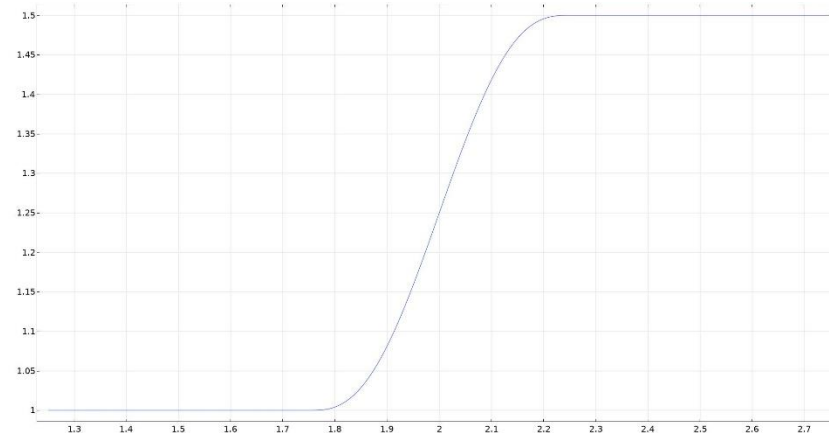
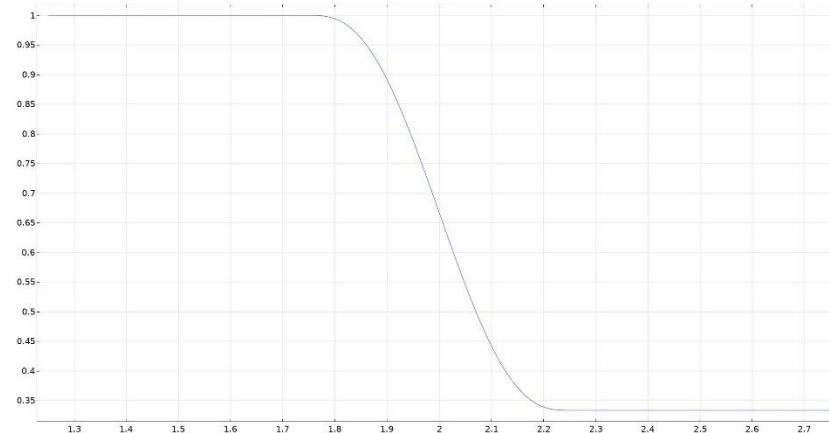
Nartsissov Y. 2017. Geometries of vasculature bifurcation can affect the level of trophic damage during formation of a brain ischemic lesion. Biochemical Society Transactions 45(5):1097-103.

ДИЗАЙН УСЛОВИЙ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КРОВЕНОСТНОГО СОСУДА

Изменения давления в кровотоке путем использования ступенчатой функции:

Условие А

Падение скорости кровотока в сосуде на 70%



Условие В

Увеличение скорости кровотока в сосуде на 50%

Возможное моделирование изменений гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) путем изменения площади поверхности end-feet ($S_{\text{end-feet}}$) и интерстициального контакта ($S_{\text{free diffusion}}$).

ДИЗАЙН УСЛОВИЙ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КРОВЕНОСТНОГО СОСУДА

Отношение потребления кислорода к глюкозе определяется как кислород-глюкозный индекс (КГИ) отношение скоростей потребления

$$\text{КГИ} = \frac{f_{con}(c_{O_2}(\vec{r}, t), \vec{r})}{f_{con}(c_{Glc}(\vec{r}, t), \vec{r})}$$

КГИ = 5.8 ± 0.04 ;

Теоретическая величина КГИ=6;

Экспериментальная оценка среднего
популяционного КГИ = 5.46 (95% CI [5.25 ± 5.66])

Blazey T, Snyder AZ, Goyal MS, et al. A systematic meta-analysis of oxygen-to-glucose and oxygen-to-carbohydrate ratios in the resting human brain. PLoS ONE 2018; 13. Article.

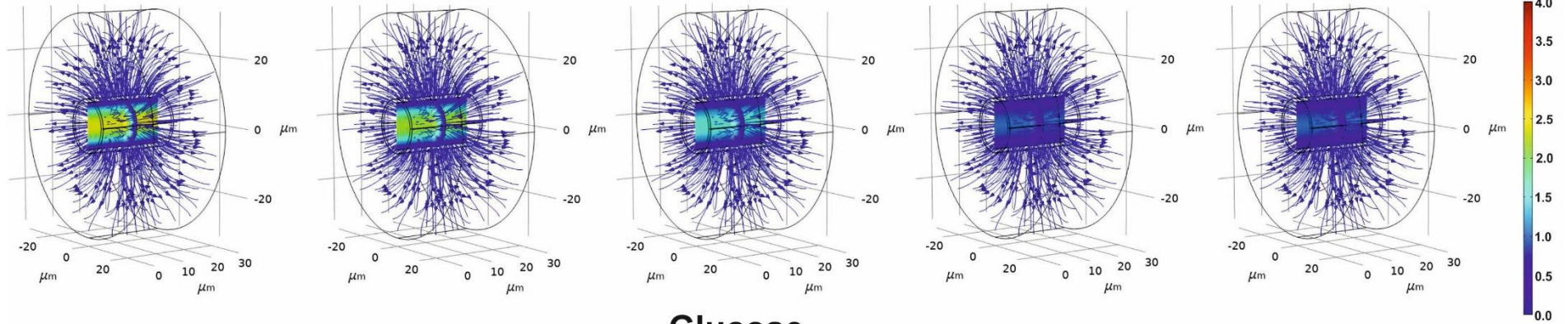
МУЛЬТИФИЗИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

COMSOL Multiphysics®

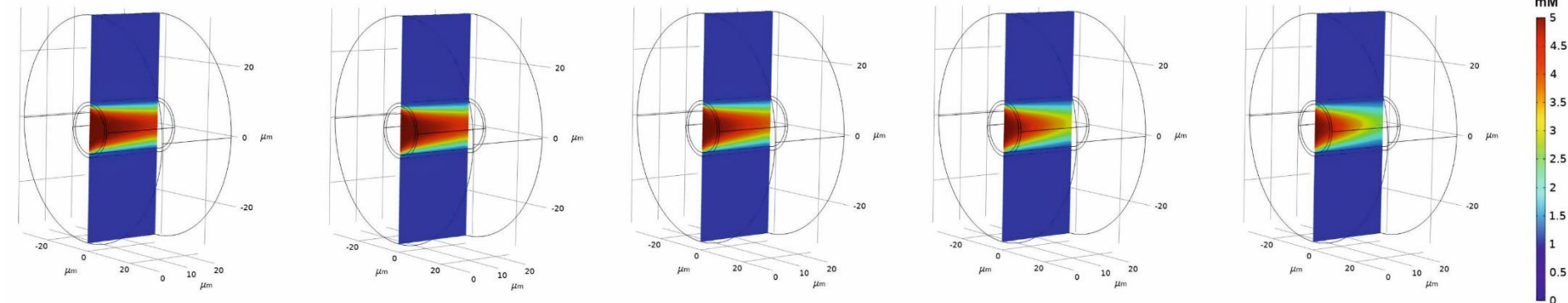


ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОГО ГРАДИЕНТА КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КРОВотоКА

CBF & ISF



Glucose



$t=1.8\text{ s}$

$t=1.9\text{ s}$

$t=2.0\text{ s}$

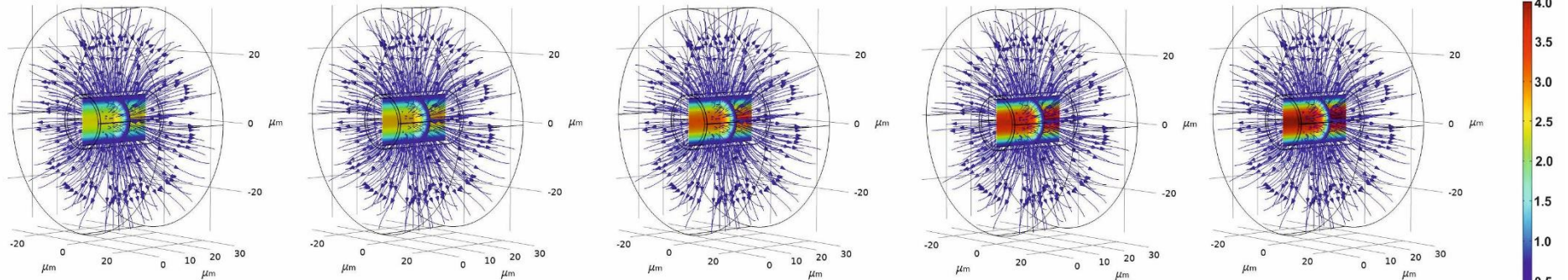
$t=2.1\text{ s}$

$t=2.2\text{ s}$

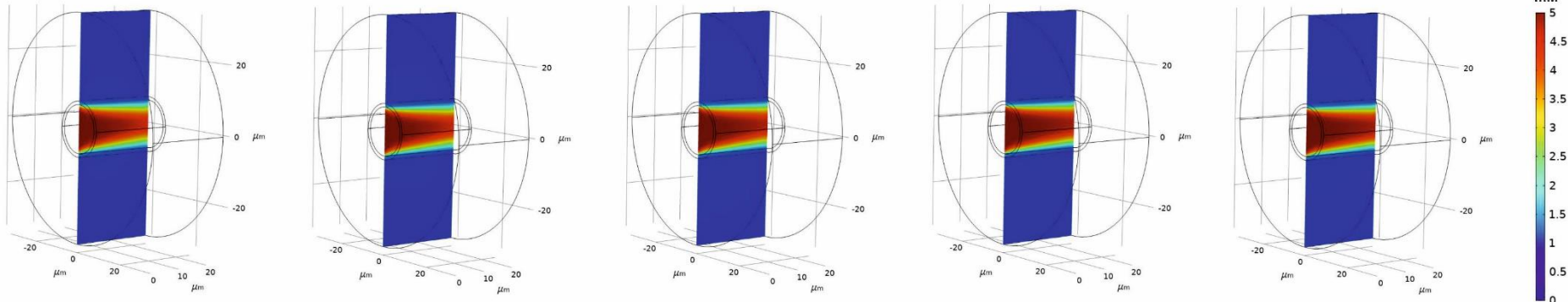
$S_{\text{end-feet}} = 85.6\%$
 $S_{\text{free diffusion}} = 14.4\%$

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОГО ГРАДИЕНТА КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КРОВотоКА

CBF & ISF



Glucose



$t=1.8$ s

$t=1.9$ s

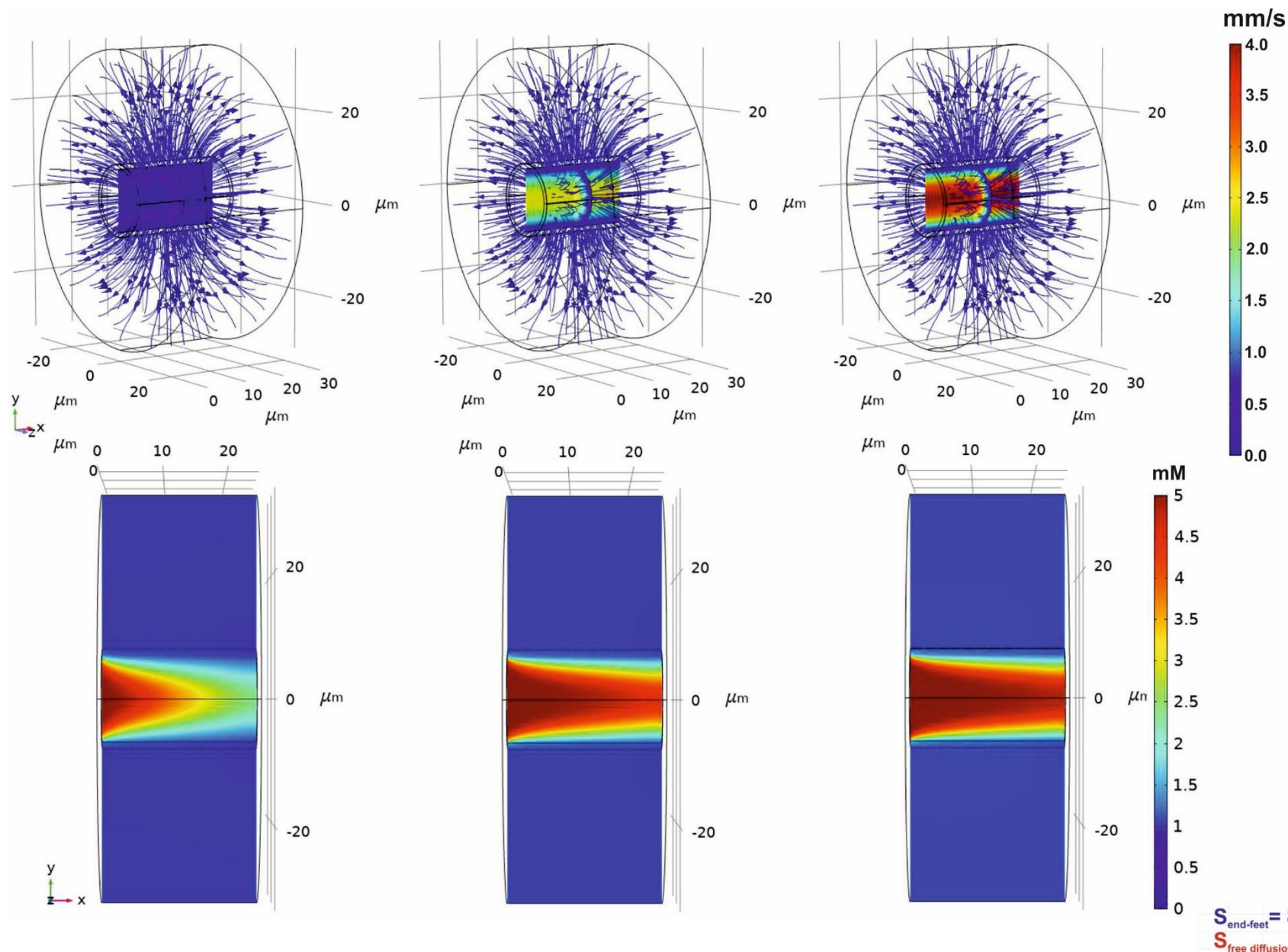
$t=2.0$ s

$t=2.1$ s

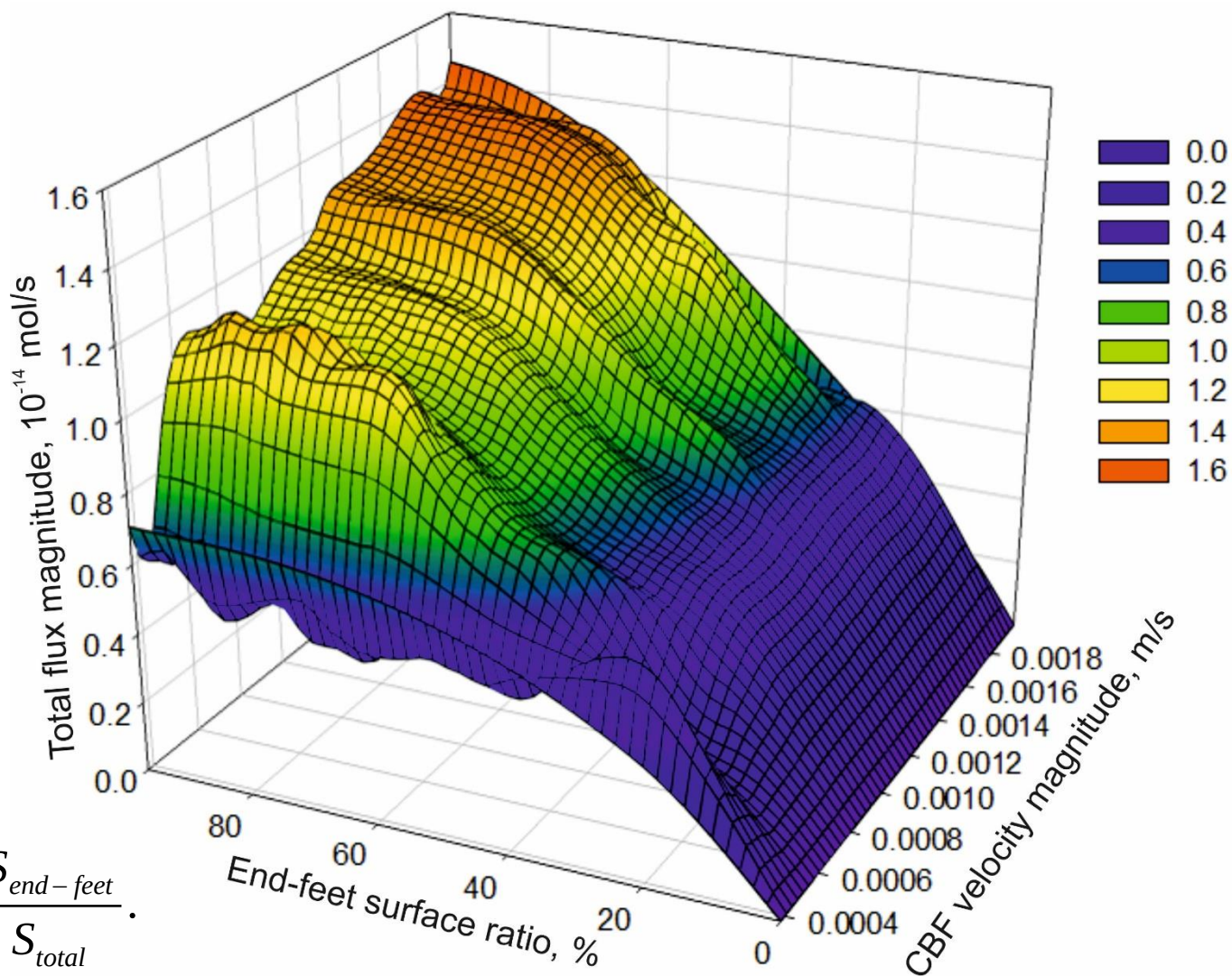
$t=2.2$ s

$S_{\text{end-feet}} = 85.6\%$
 $S_{\text{free diffusion}} = 14.4\%$

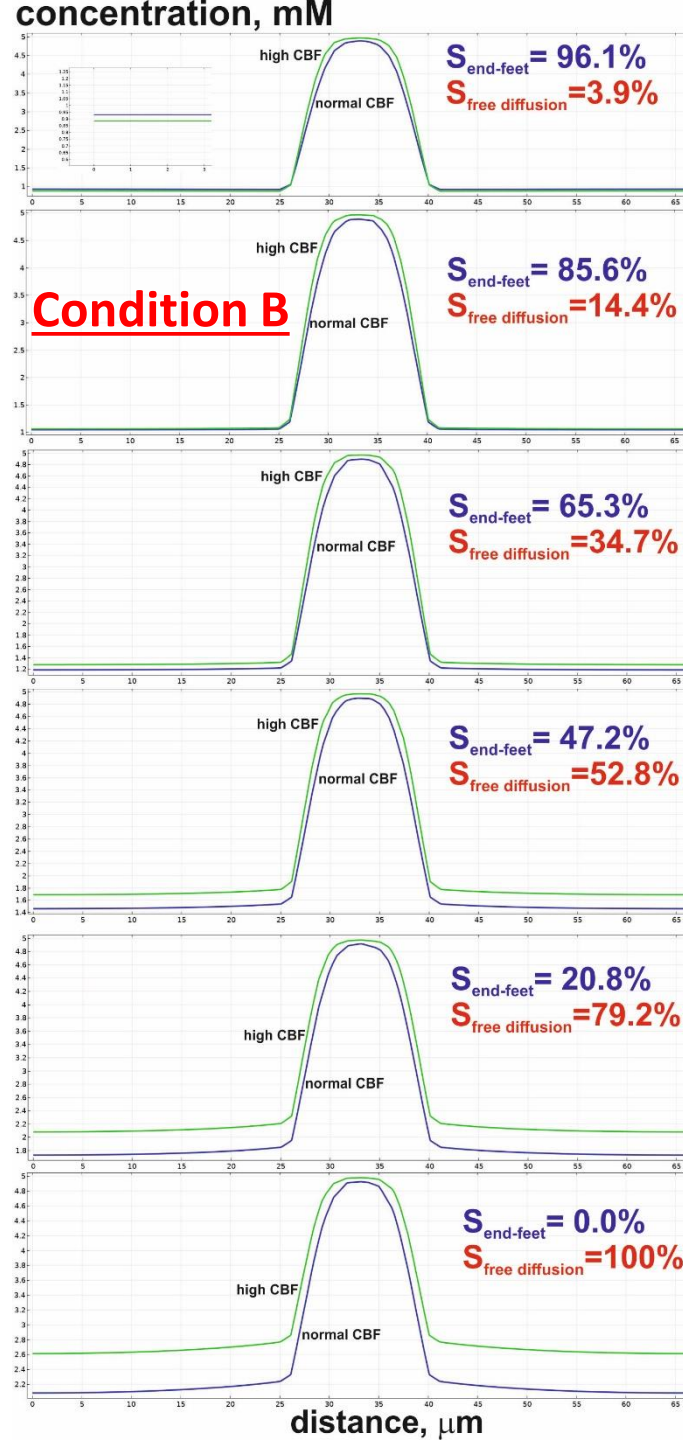
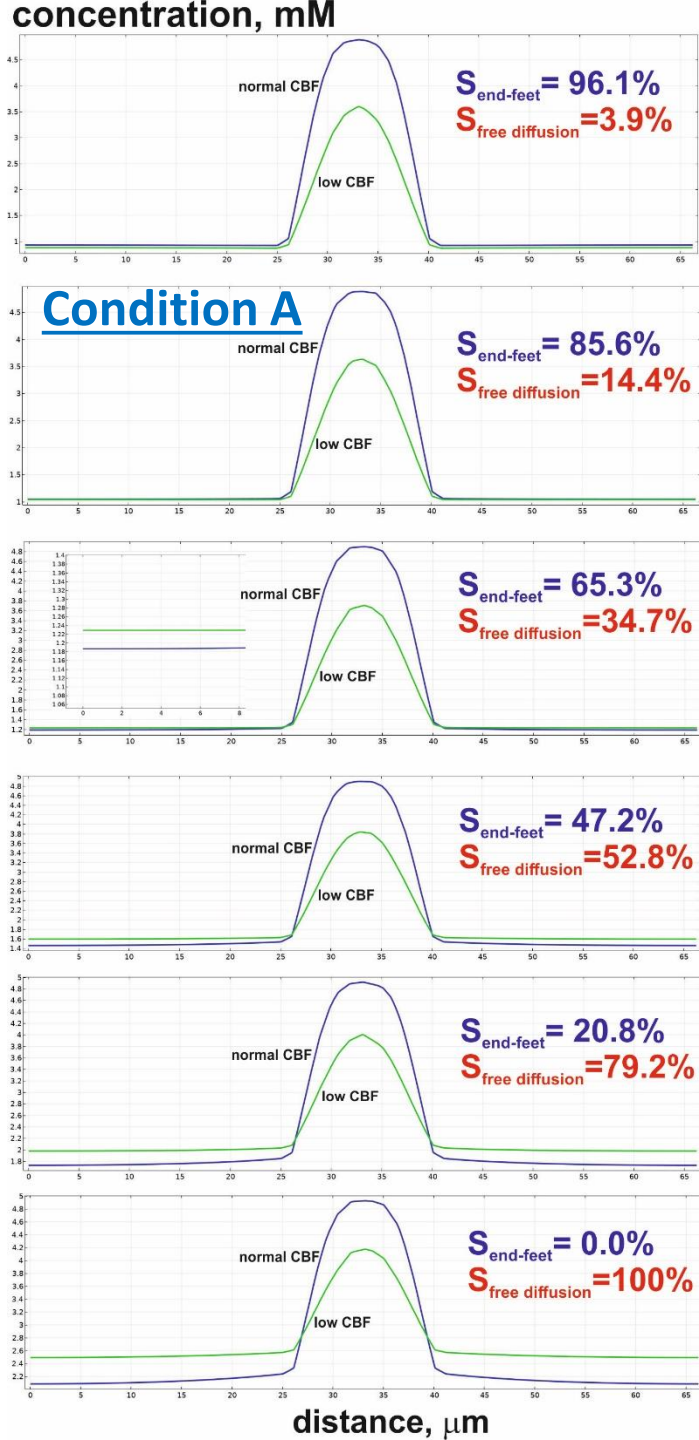
ИЗМЕНЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ВБЛИЗИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА



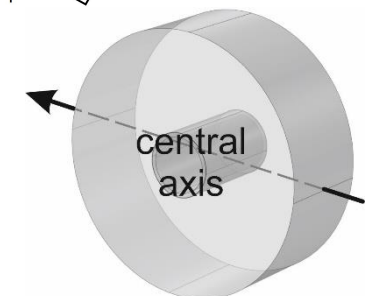
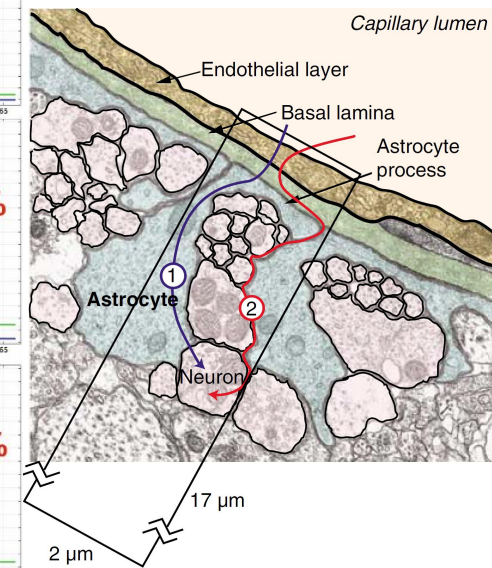
ЭФФЕКТ СКОРОСТИ КРОВотоКА И ОТНОШЕНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ НА АМПЛИТУДУ ПОВЕРХНОСТНОГО ПОТОКА ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ END-FEET НА ГРАНИЦЕ ОБЛАСТИ IV



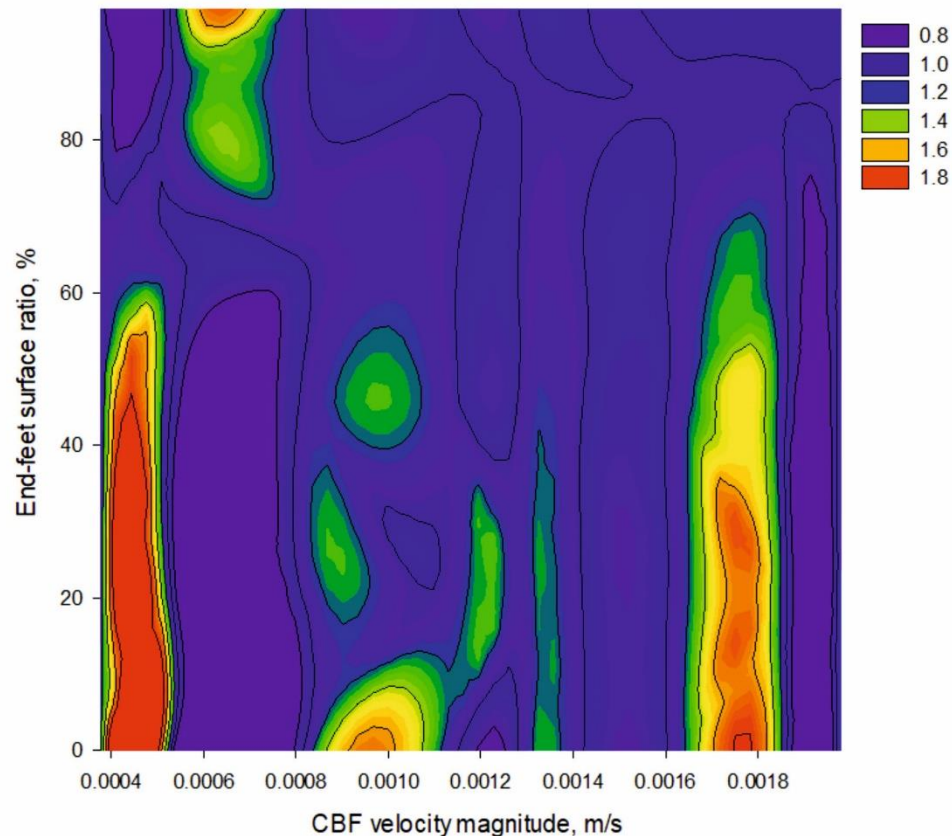
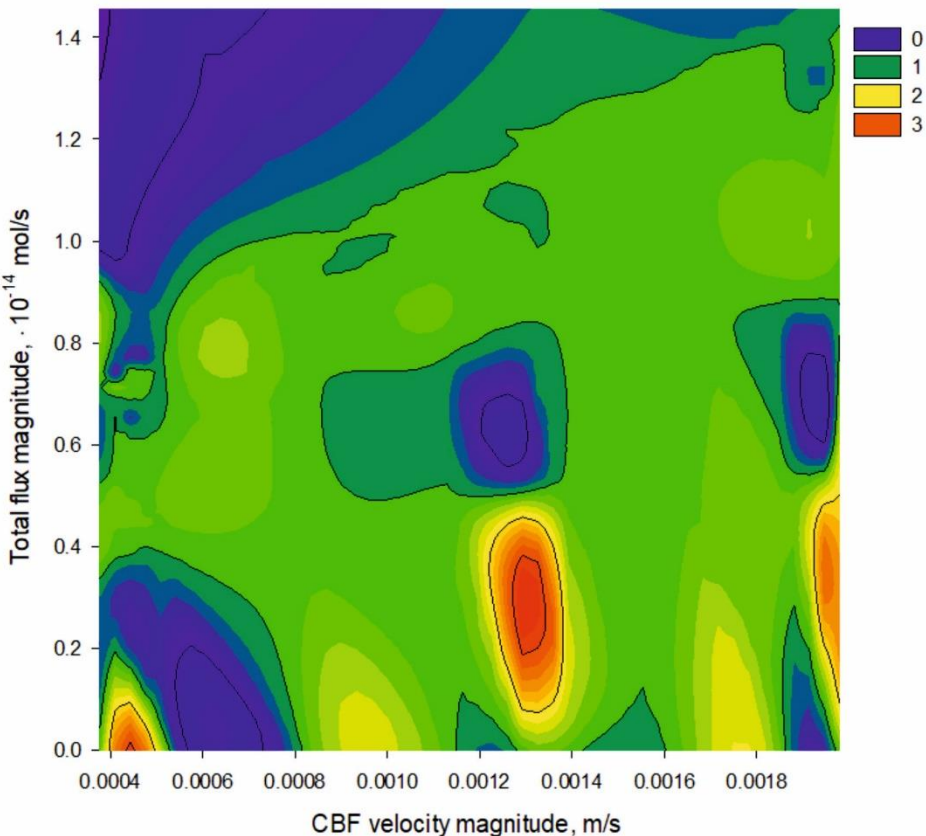
$$\delta_{end-feet} = \frac{S_{end-feet}}{S_{total}}.$$



ЭФФЕКТ ОТНОШЕНИЯ
ПОВЕРХНОСТЕЙ
ТРЕТЬЕГО БАРЬЕРА НА
ИЗМЕНЕНИЯ
ГРАДИЕНТА ГЛЮКОЗЫ
ПРИ ИЗМЕНЕНИИ
СКОРОСТИ КРОВотоКА



ИЗМЕНЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЕ ГЭБ



$$\delta_{end-feet} = \frac{S_{end-feet}}{S_{total}} \cdot \delta_{nutrient} = \frac{c(\vec{r}, t)}{\langle c(\vec{r}, t) \rangle \Big|_{\langle \vec{u} \rangle = u_o}} \cdot \text{Средняя физиологическая амплитуда скорости}$$

$(U_o) = 1.284 \text{ mm/s}$

ВЫВОДЫ

- В работе представлена мульти компонентная модель, описывающая пространственно-временные градиенты концентрации нутриентов в нейроваскулярной единице на примере глюкозы.
- Впервые получено прямое сопряжение процесса потока крови и нестационарных процессов конвекционной реакции-диффузии в окружающих тканях в 3D фантоме.
- На примере диффузии глюкозы показано, что уменьшение площади поверхности end-feet приводит к возрастанию амплитуды концентрации метаболита в фантоме при снижении скорости кровотока. В тоже время увеличение скорости кровотока в сосуде приводит к возрастанию амплитуды концентрации.
- Если структура гемато-энцефалического барьера практически не предусматривает области свободной диффузии метаболита между окончаниями астроцитов, то диффузия в ткани будет происходить лишь с незначительной зависимостью от величины скорости кровотока в сосуде.
- Предложенная модель может быть использована для последующего применения к моделированию диффузии с учетом структуры кровеносной сети.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!