

XV конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»



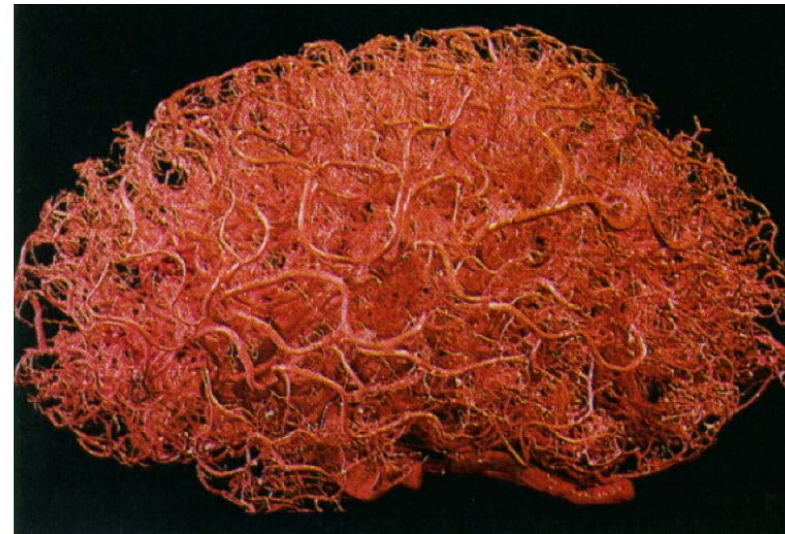
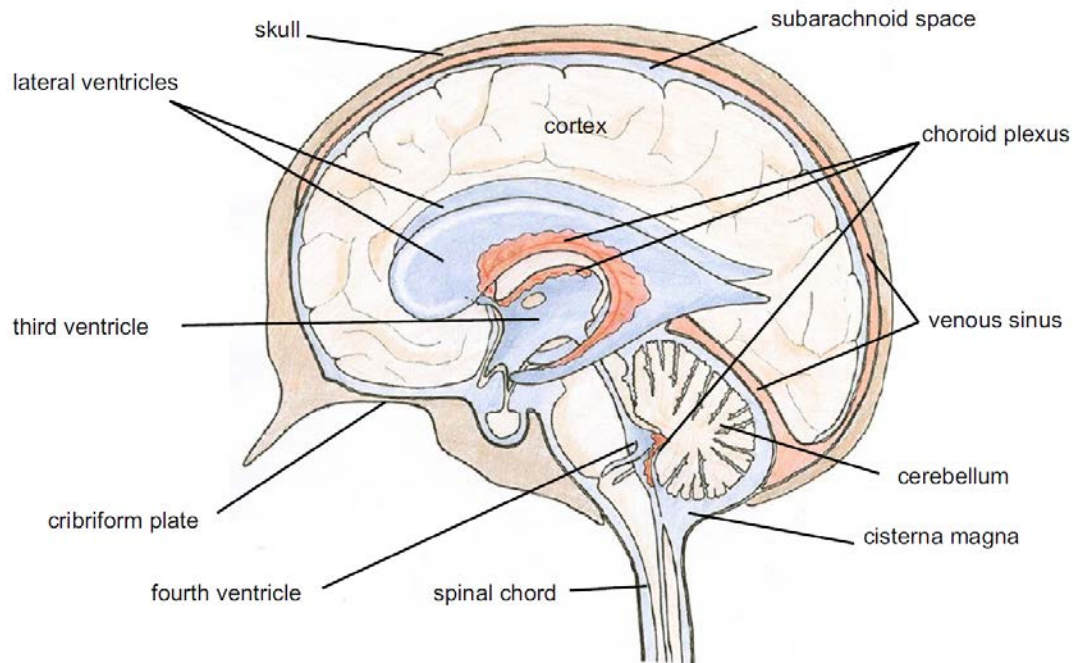
ИНСТИТУТ
ЦИТОХИМИИ И
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ СИММЕТРИЧНОСТИ БИФУРКАЦИЙ КАПИЛЛЯРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ

Нарциссов Ярослав Рюрикович

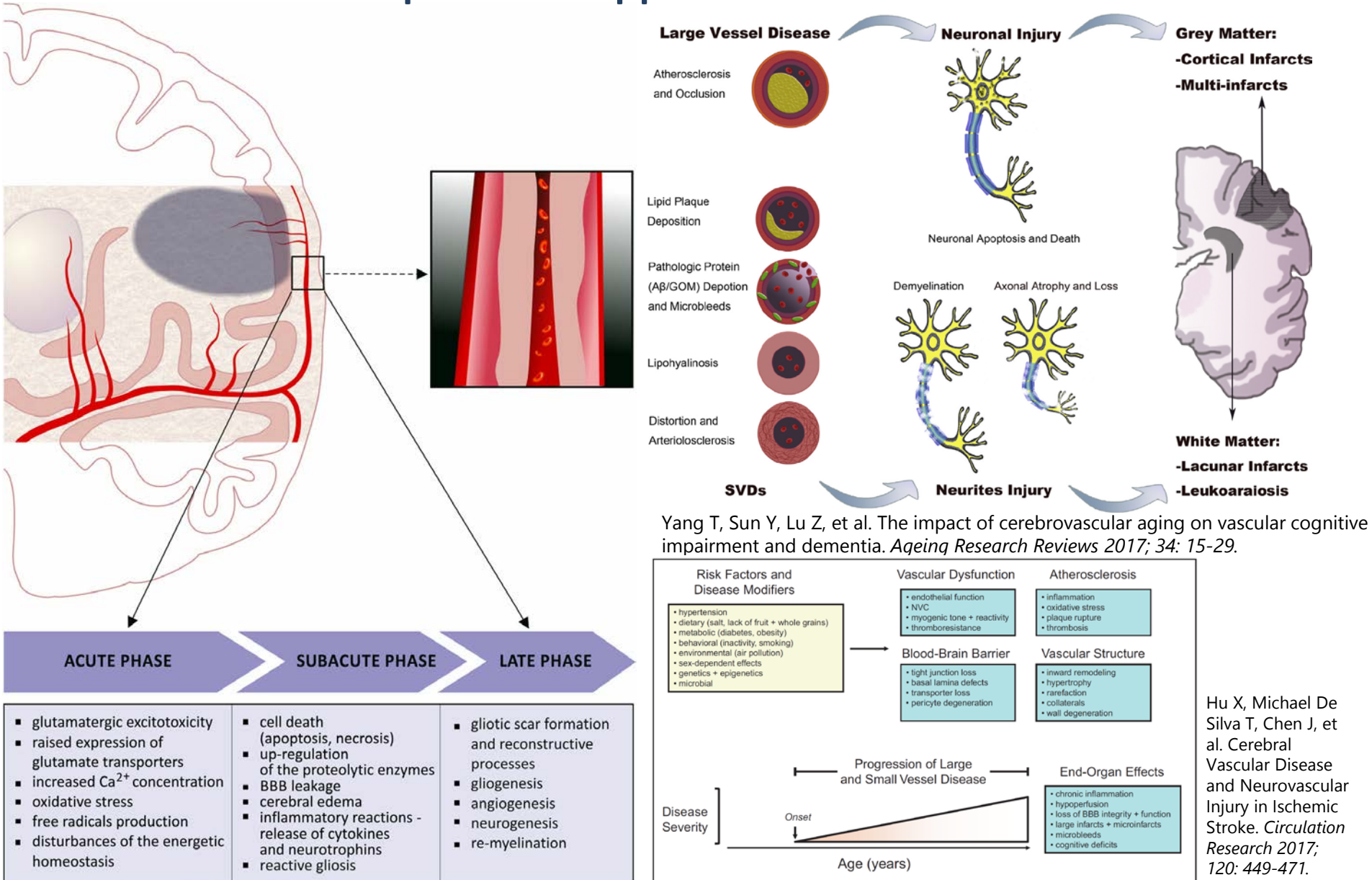
НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва
Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH, Siek, Germany

СЛЕПОК СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЗГА



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).

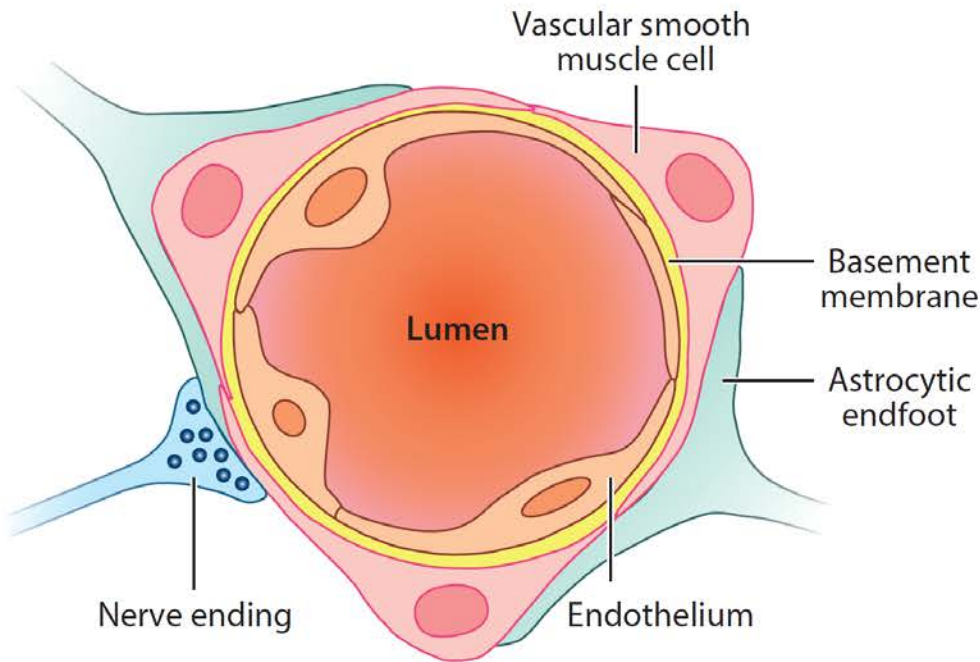
КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ, РАЗВИВАЮЩИХСЯ В ХОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА



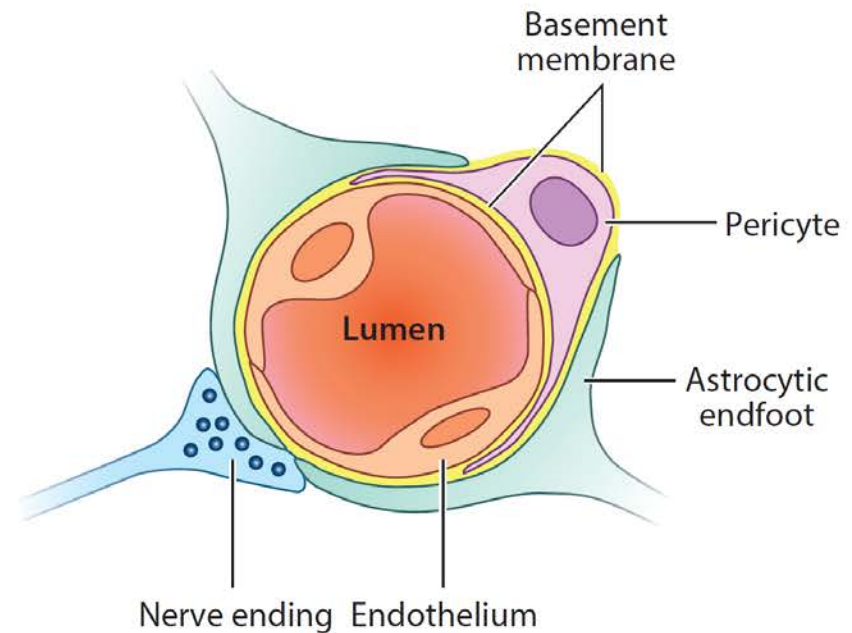
Steliga A, Kowiański P, Czuba E, et al. Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers—Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application. *Translational Stroke Research* 2020; 11: 553-579.

АНАТОМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ (NVU)

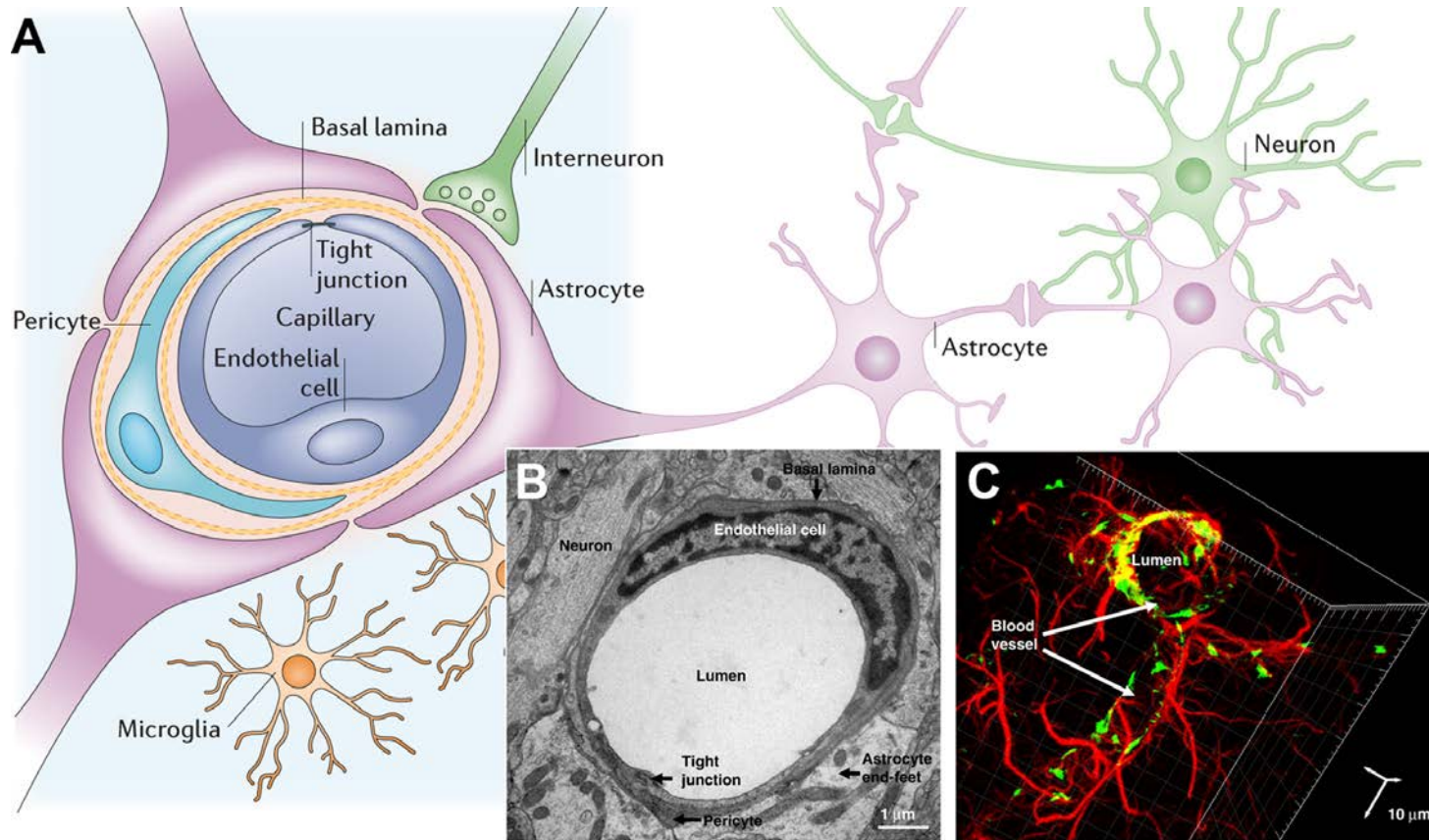
Intracerebral arteriole



Intracerebral capillary

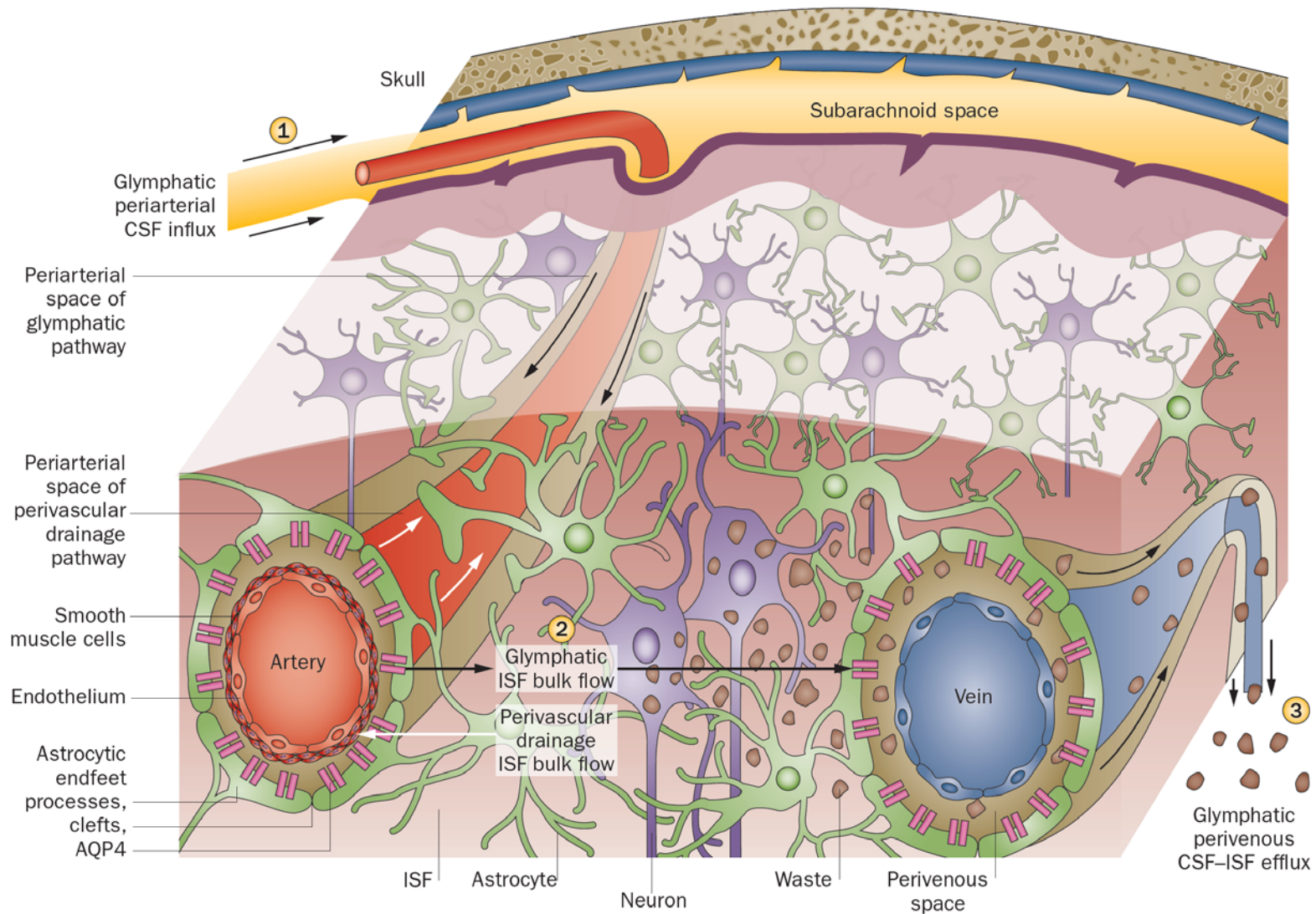


АНАТОМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ (NVU)



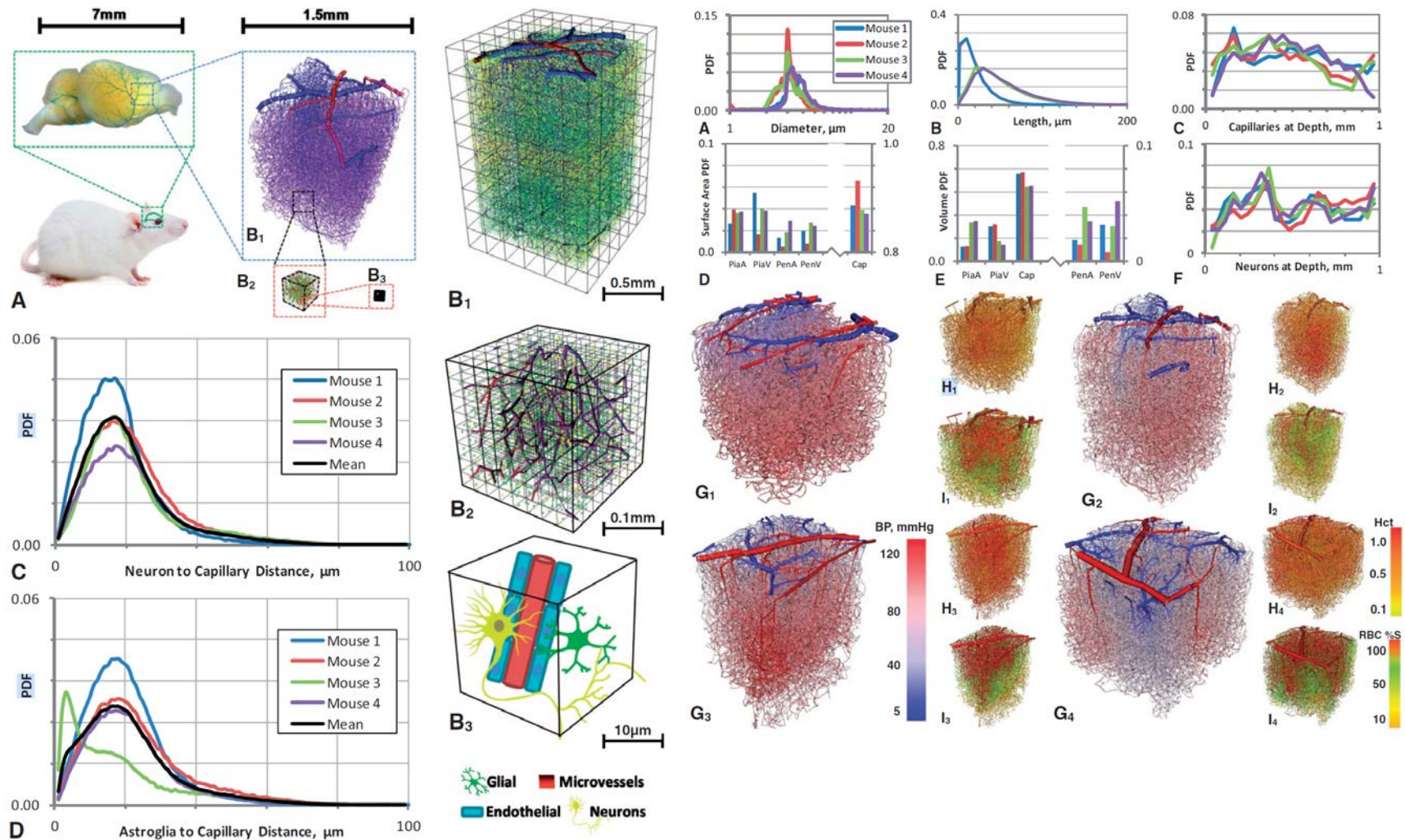
McConnell HL, Kersch CN, Woltjer RL, Neuwelt EA. 2017. The translational significance of the neurovascular unit. *Journal of Biological Chemistry* 292(3):762-70.

ДВИЖЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ТКАНИ МОЗГА



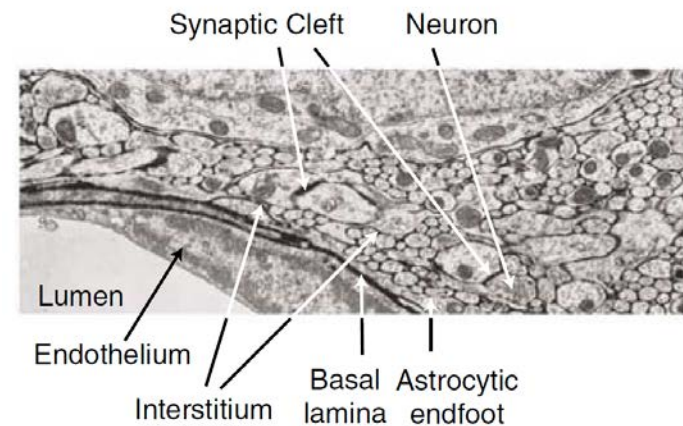
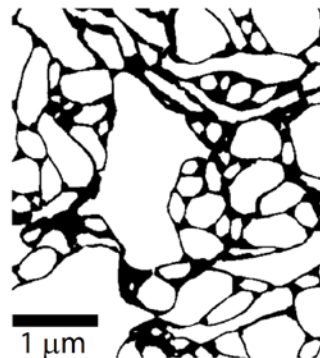
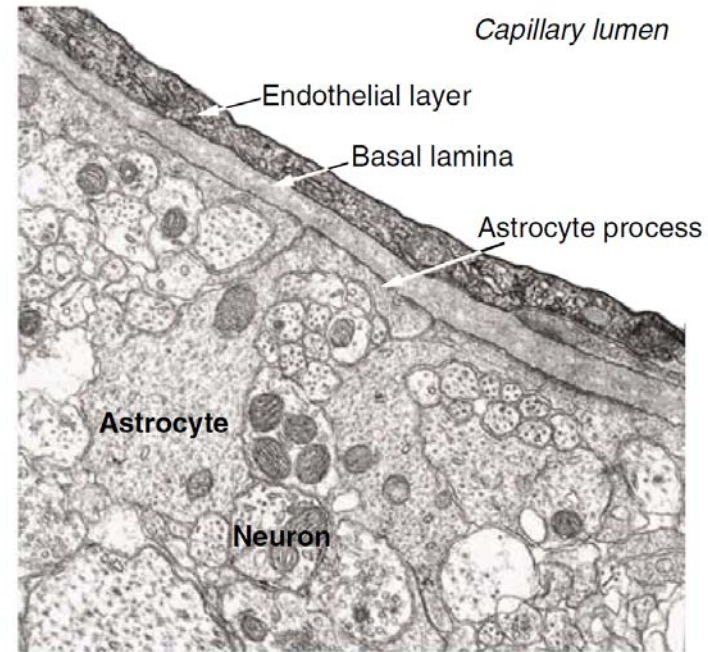
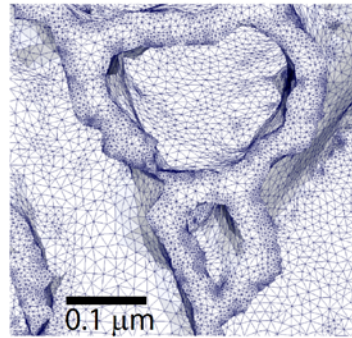
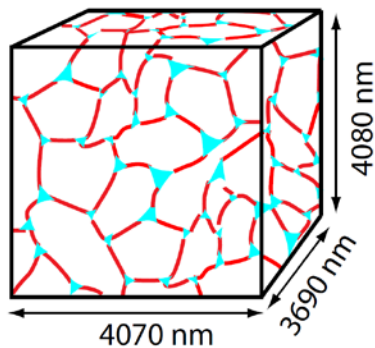
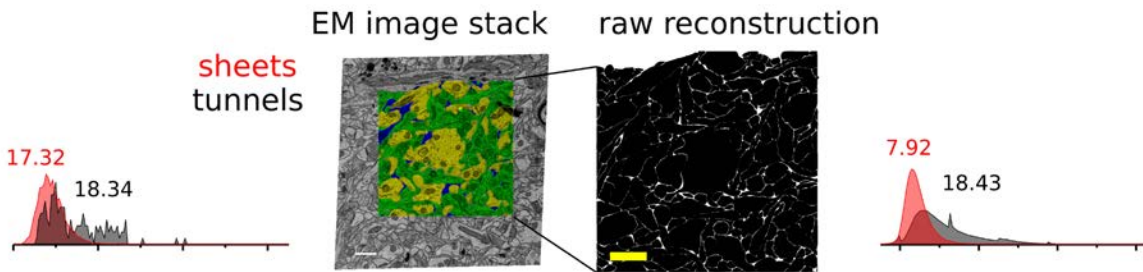
Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain - Implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11: 457-470. Review. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.119.

РЕКОНСТРУКЦИЯ КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭКСПЕРИМЕНТОВ



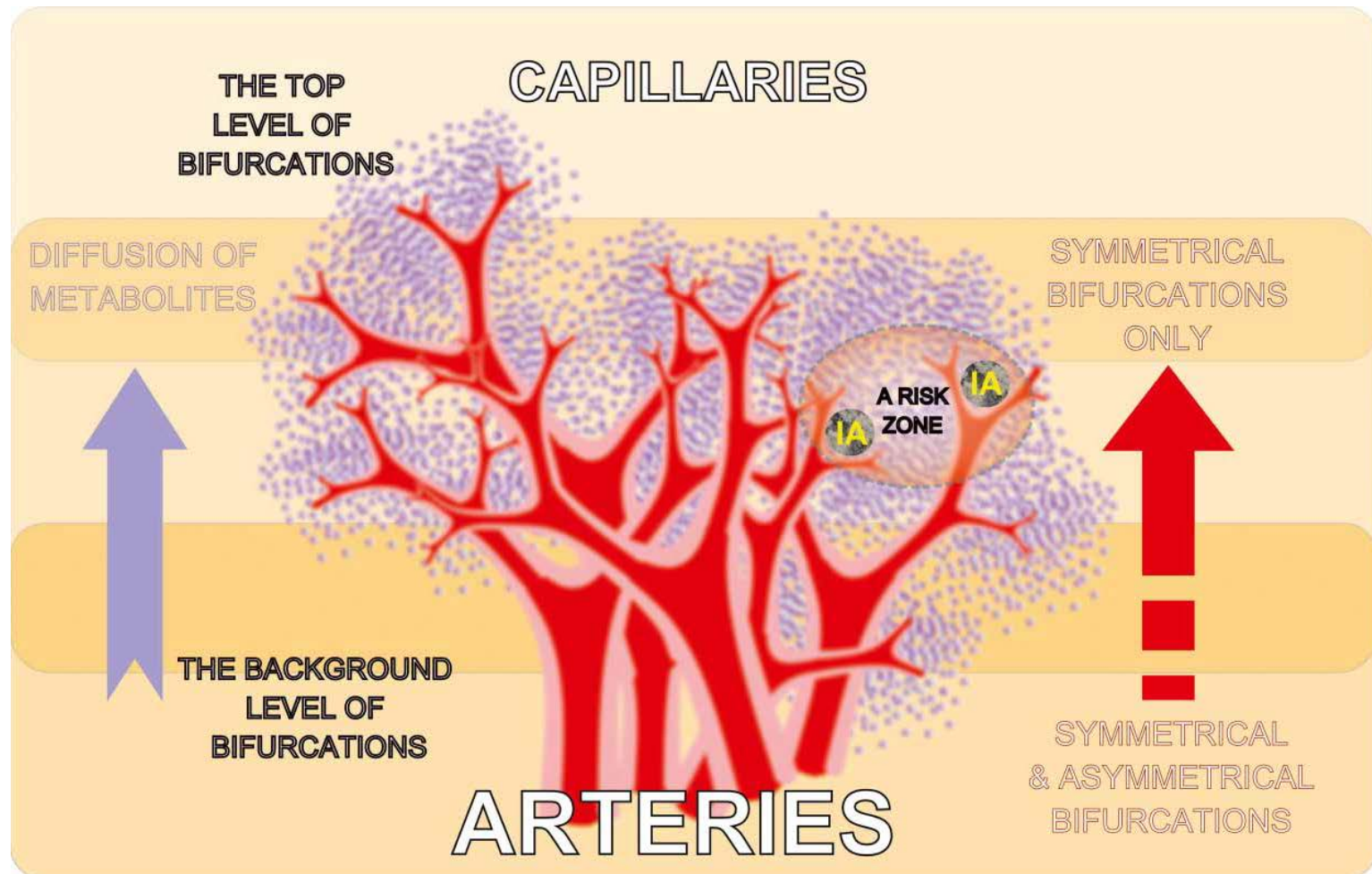
Gould IG, Tsai P, Kleinfeld D, et al. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2017; 37: 52-68.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ТКАНИ НА ОСНОВЕ ПОСЛОЙНЫХ ИМИДЖЕЙ МОЗГА

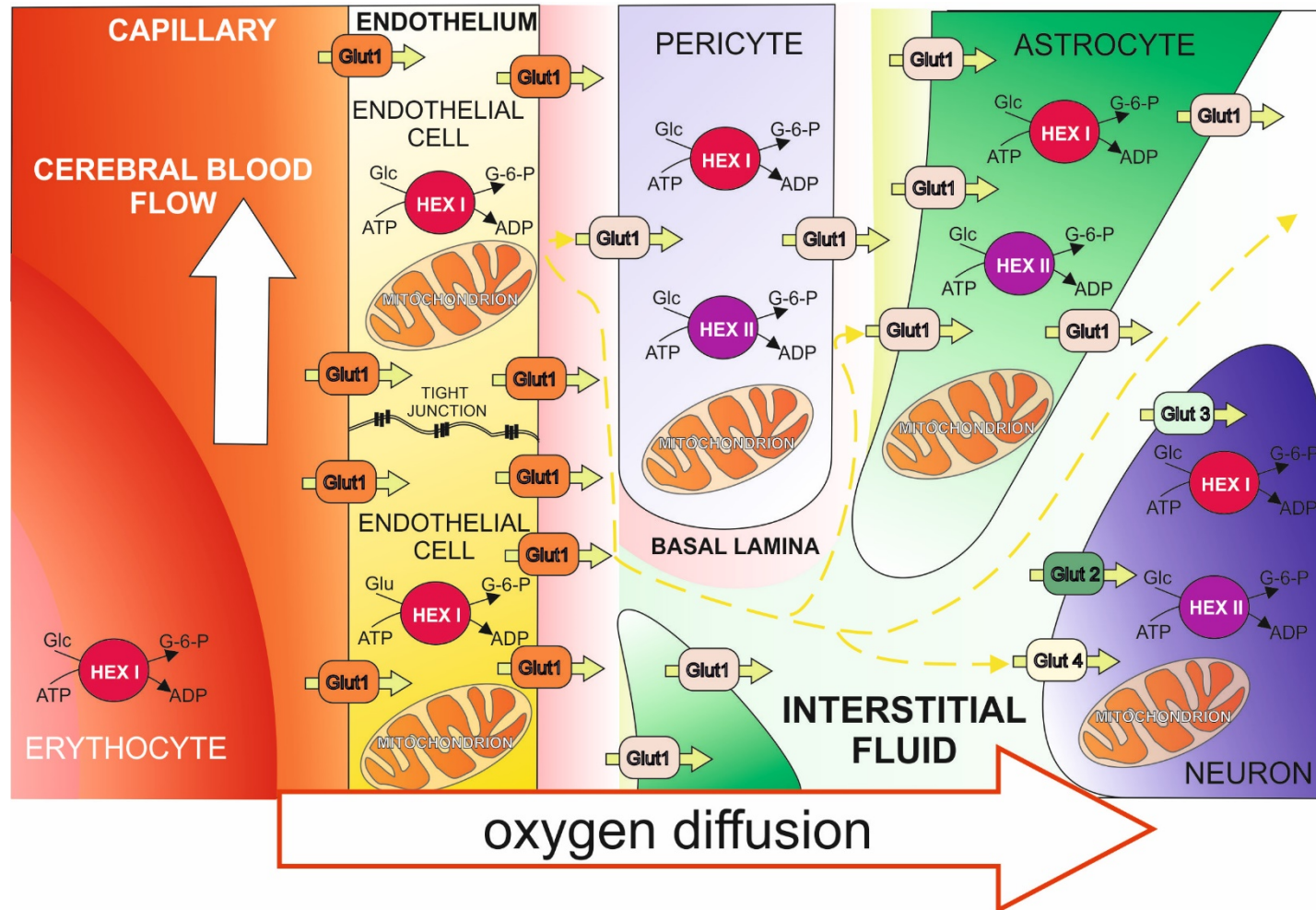


Holter, 2017; Simpson, 2007; Kinney, 2013

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРЕДКАПИЛЛЯРНЫМ УРОВНЕ



ПРОЦЕССЫ ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ С УЧЕТОМ ПЕРЕНОСЧИКОВ И СВОБОДНОЙ ДИФФУЗИИ



МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} = -\nabla p + \nabla \left(\mu(|\dot{\gamma}|) \left(\nabla \vec{u} + (\nabla \vec{u})^T \right) \right); \quad \mu(|\dot{\gamma}|) = \mu_\infty + (\mu_0 - \mu_\infty) [1 + (\lambda \dot{\gamma})^2]^{(n-1)/2}$$

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

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

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

$$p_{inlet} = (p_0 + \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t); p_{outlet} = (p_0 - \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t);$$

$$f_{shift}^{dec}(t) = \begin{cases} 1, t < t_0; \\ 1 - \delta(t), t \geq t_0; \end{cases}$$

$$f_{shift}^{inc}(t) = \begin{cases} 1, t < t_0; \\ 1 + \delta(t), t \geq t_0; \end{cases} \quad \forall t: \delta(t) \in [0, a]; 0.5 \leq a < 1;$$

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

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[\alpha_{ICF} c(\vec{r}, t) \right] = \nabla \cdot \left(\left(\mathbf{D}_d + \frac{\alpha_{ICF}}{\tau} \mathbf{D} \right) \cdot \nabla c(\vec{r}, t) \right) - \vec{u} \cdot \nabla c(\vec{r}, t) + f_{con}(c(\vec{r}, t), \vec{r});$$

$$f_{con}(c(\vec{r}, t), \vec{r}) = -\frac{\varepsilon_{Glc/ATP}^{\Omega_{I/E/II}} c(\vec{r}, t)}{c(\vec{r}, t) + K_{Glc}}; \quad \varepsilon_{Glc/ATP}^{\Omega_{I/E/II}}$$

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

$$\vec{n} \cdot (\vec{J} + \vec{u} \cdot c(\vec{r}, t)) = \vec{n} \cdot (\vec{u} \cdot \tilde{c}(t)); \quad \vec{r} \in S''_{\partial \Omega_I}$$

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla c(\vec{r}, t)) = 0; \quad \vec{r} \in S'_{\partial \Omega_I}$$

$$-\vec{n} \cdot \vec{J} = 0; \quad \vec{r} \in S'_{\partial \Omega_{E/BL}}; \quad \vec{r} \in S''_{\partial \Omega_{E/BL}}$$

$$c(\vec{r}, t) = c^0(t); \quad \vec{r} \in S'_{\partial \Omega_{E/BL}}; \quad \vec{r} \in S''_{\partial \Omega_{E/BL}} \quad L_{capillary} \square L_{surround}, \quad c^0(t) \square \langle c \rangle$$

$$c(\vec{r}, t)|_{t=0} = \langle c \rangle|_{I/E/BL/II}; \quad \vec{r} \in \Omega_{I/E/BL/II}$$

$$-\vec{n} \cdot (\vec{J} + \vec{u} \cdot c(\vec{r}, t)) \Big|_{H_{\partial \Omega_E}^{inner} / H_{\partial \Omega_E}^{outer} / H_{\partial \Omega_{II}}^{inner}}$$

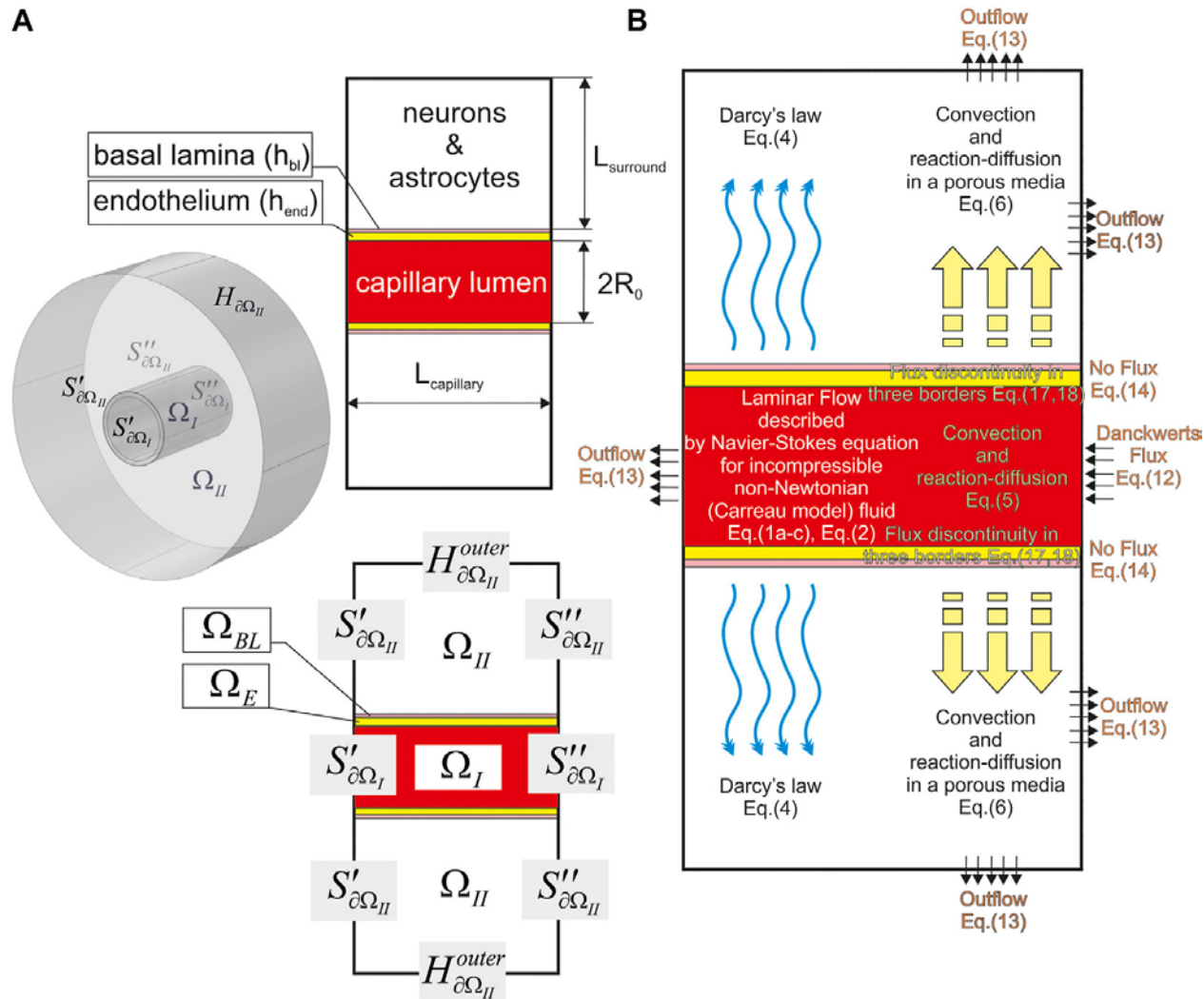
$$= \sum_k \frac{f_{GLUT(k)}(\vec{r}) \cdot V_{max}^k \cdot c(\vec{r}, t)}{K_m^k + c(\vec{r}, t)}; \quad |\vec{r}| \in S_{end-feet}$$

$$-\vec{n} \cdot \left[(\vec{J} + \vec{u} \cdot c(\vec{r}, t)) \Big|_{H_{\partial \Omega_{II}}^{inner}} - (\vec{J} + \vec{u} \cdot c(\vec{r}, t)) \Big|_{H_{\partial \Omega_{BL}}^{outer}} \right]$$

$$= 0; \quad \vec{r} \in H_{\partial \Omega_{II}}^{inner} \setminus S_{end-feet}$$

$$\sum_k \frac{f_{GLUT(k)}(\vec{r}) \cdot V_{max}^k \cdot c(\vec{r}, t)}{K_m^k + c(\vec{r}, t)} = \frac{N_{GLUT1}^{H_{\Omega_E}^{inner} / H_{\Omega_E}^{outer} / H_{\Omega_{II}}^{inner}} \cdot k_{cat}^1 \cdot c(\vec{r}, t)}{N_A \cdot (K_m^1 + c(\vec{r}, t))}$$

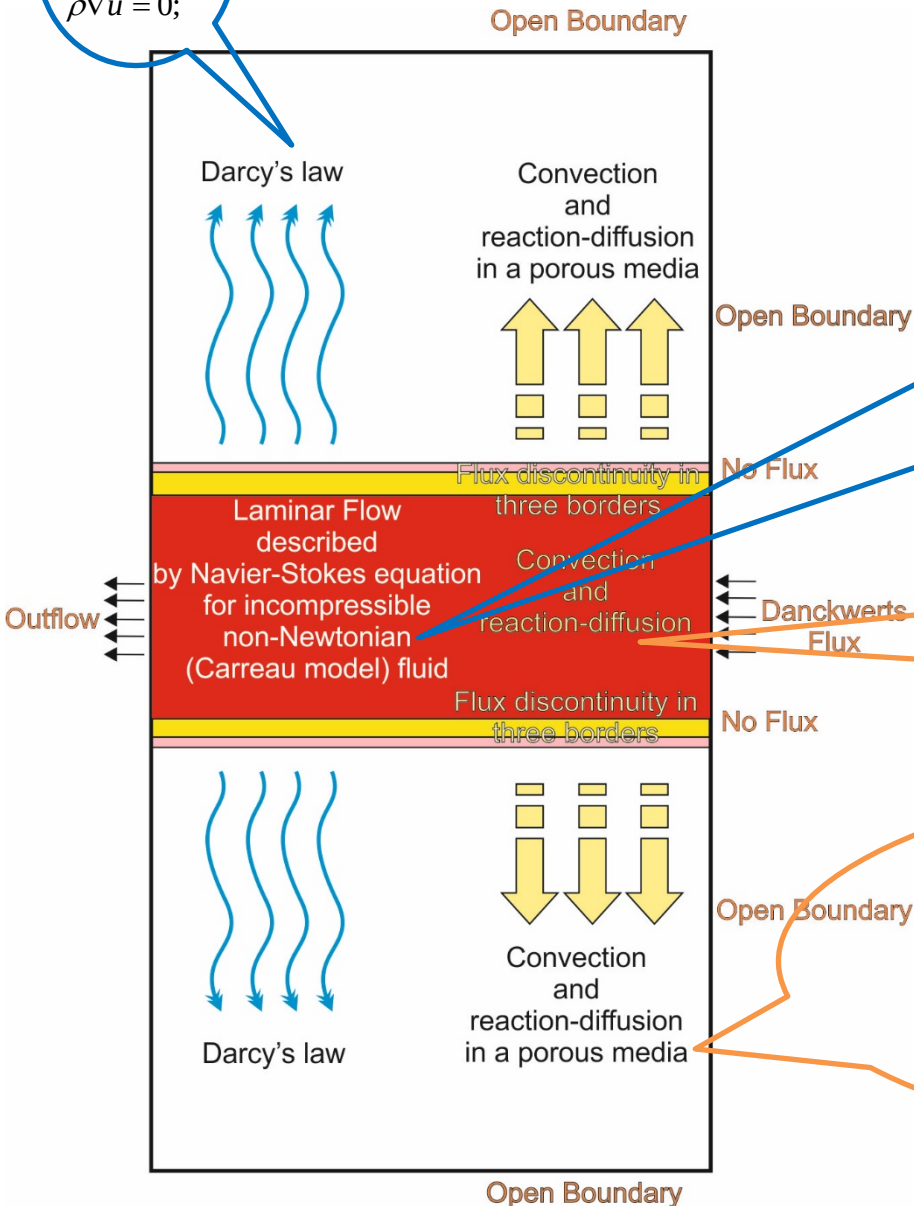
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, МОДЕЛИРУЕМЫХ В ОТДЕЛЬНЫХ ОБЛАСТЯХ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ



ОСНОВНЫЕ УРАВНЕНИЯ ДЛЯ ЛАМИНАРНОГО ПОТОКА И КОНВЕКЦИОННОЙ ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ

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

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



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

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

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

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

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

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

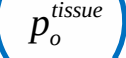
$$c_{Glc}(\vec{r}, t)|_{t=0} = c_{Glc}^0(\vec{r});$$

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

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

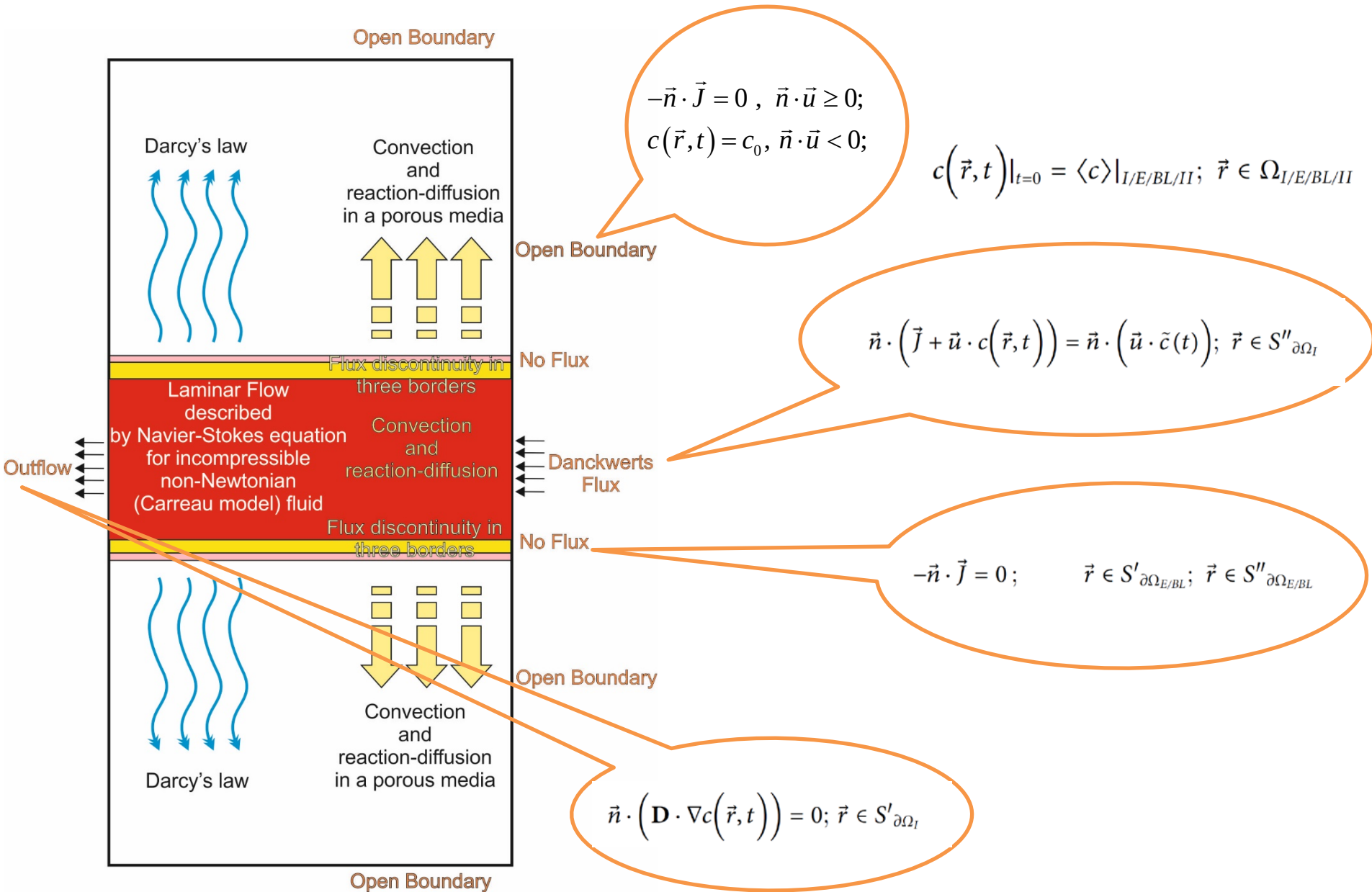
$$f_{con}(c_{Glc}(\vec{r}, t), \vec{r}) = -k_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}} c_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}} \left[1 + \left(\frac{c_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}}}{K_{I,ATP}} \right)^{nH} \right]^{-1} \frac{c_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}}(\vec{r}, t)}{c_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}}(\vec{r}, t) + K_{Glc}};$$

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

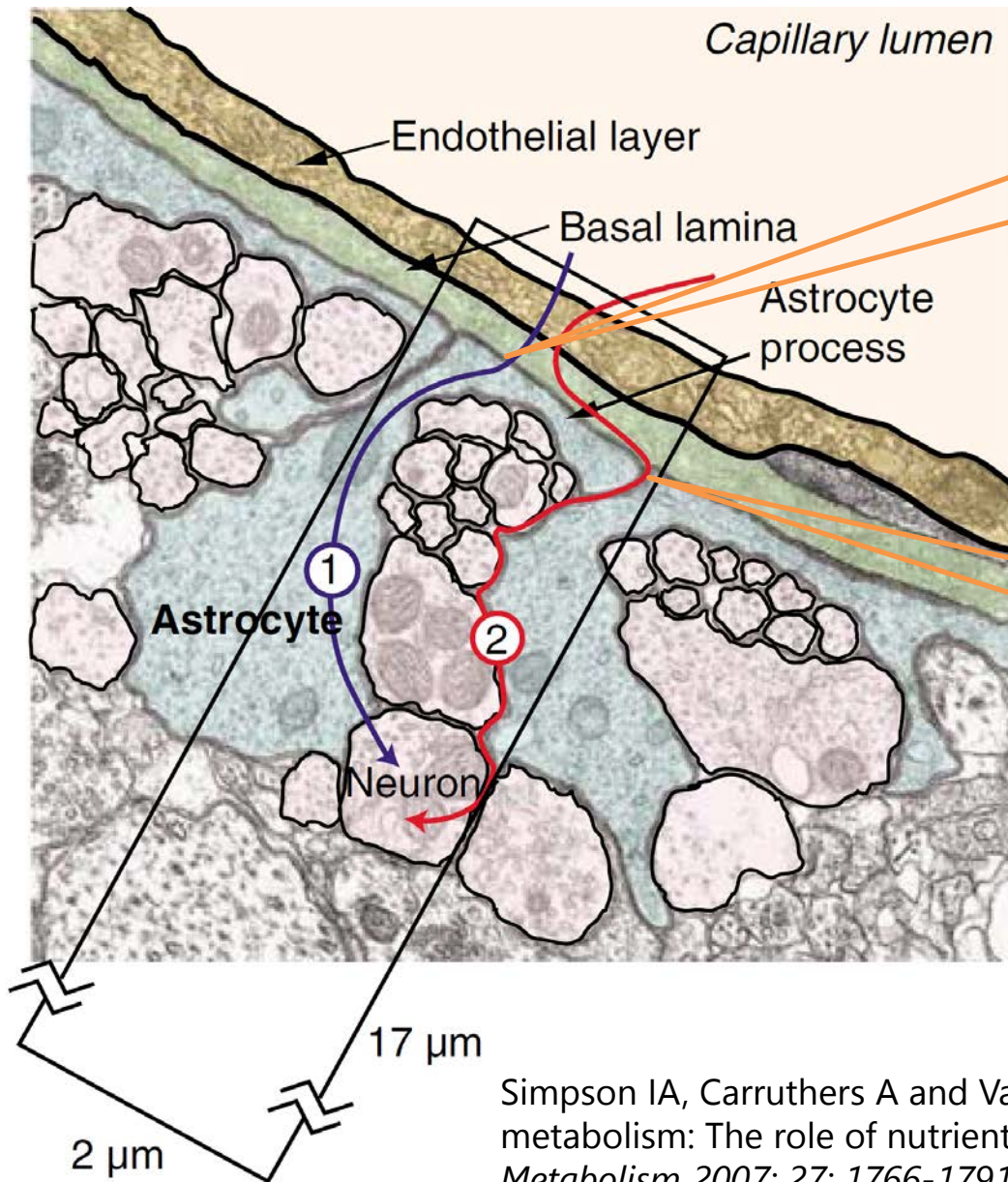
$$p_o^{tissue} - p^{tissue}$$


$$\begin{aligned} p_{inlet} &= (p_0 + \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t); p_{outlet} = (p_0 - \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t); \\ f_{shift}^{dec}(t) &= \begin{cases} 1, t < t_0; \\ 1 - \delta(t), t \geq t_0; \end{cases} \\ f_{shift}^{inc}(t) &= \begin{cases} 1, t < t_0; \\ 1 + \delta(t), t \geq t_0; \end{cases} \quad \forall t: \delta(t) \in [0, a]; 0.5 \leq a < 1; \end{aligned}$$

ГРАНИЧНЫЕ И НАЧАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ КОНВЕКЦИОННОЙ ДИФФУЗИИ ГЛЮКОЗЫ



ДВА СПОСОБА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ В ТКАНИ МОЗГА ВОЗЛЕ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА



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

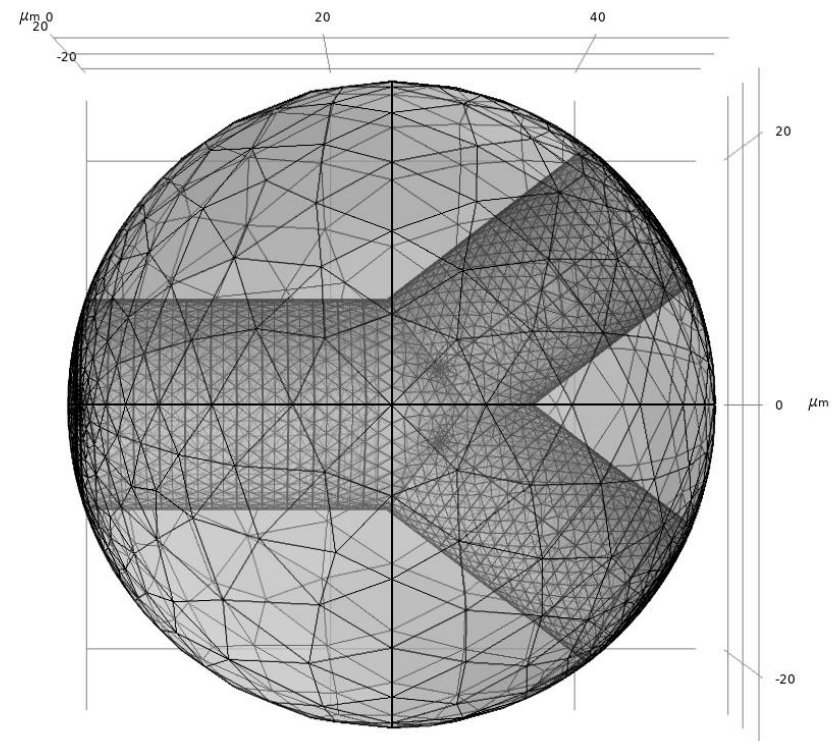
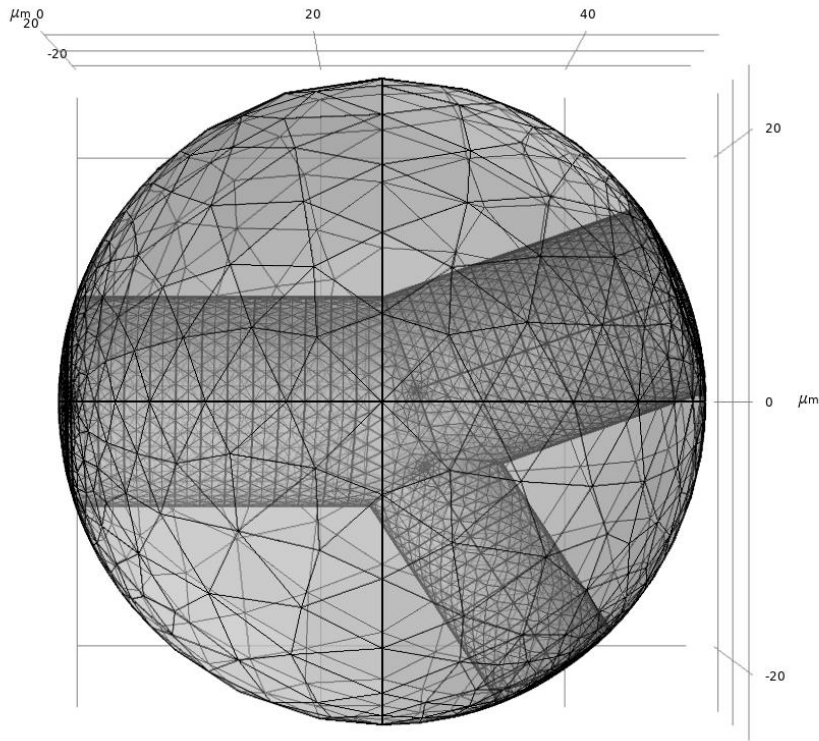
**Транспорт через окончания
астроцитов (end-feet)
через GLUT1**

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

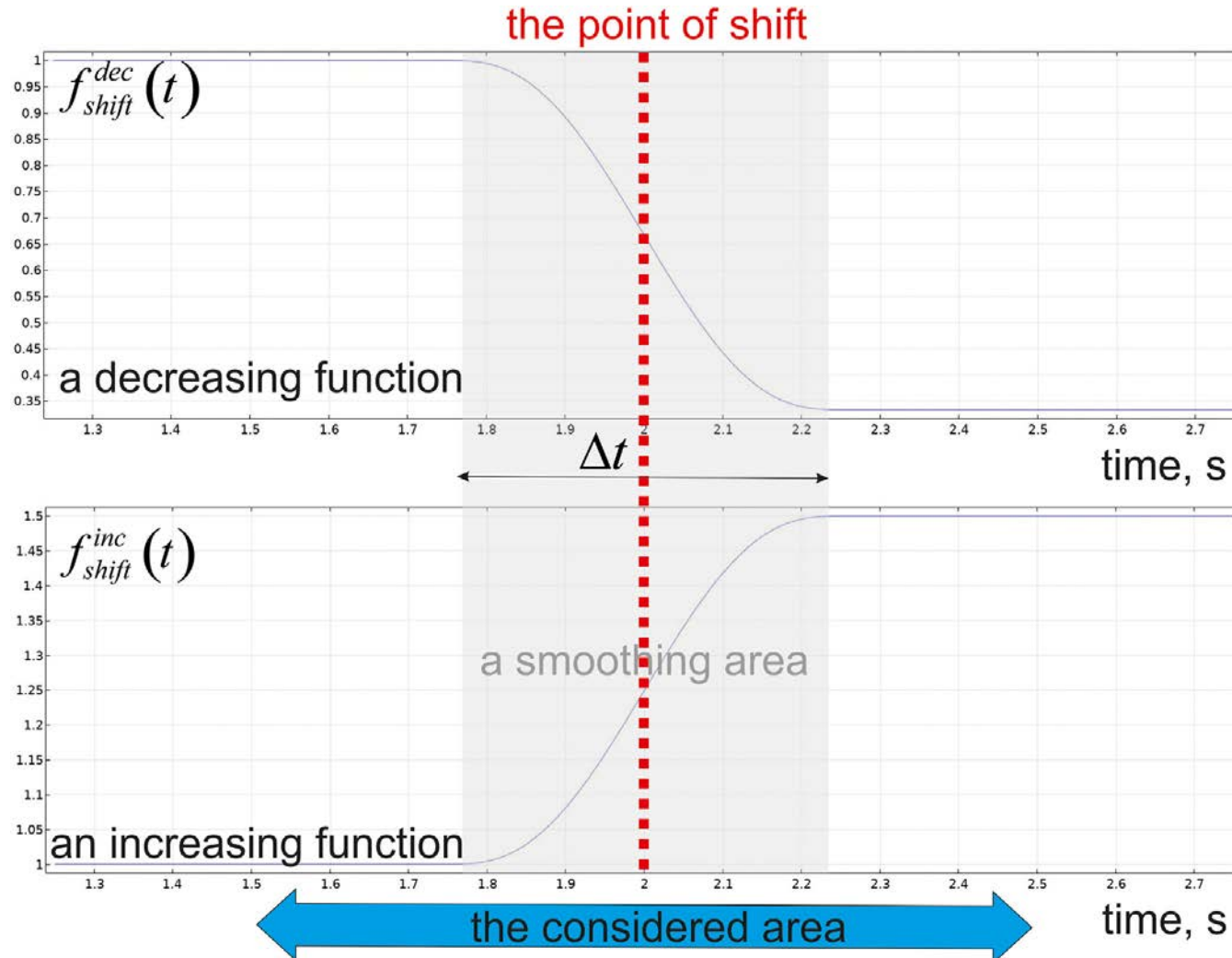
**Прямая диффузия в
интерстициальную
жидкость через
контакты астроцитов**

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.

АСИММЕТРИЧНАЯ (СЛЕВА) И СИММЕТРИЧНАЯ (СПРАВА) БИФУРКАЦИЯ КАПИЛЛЯРА В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ



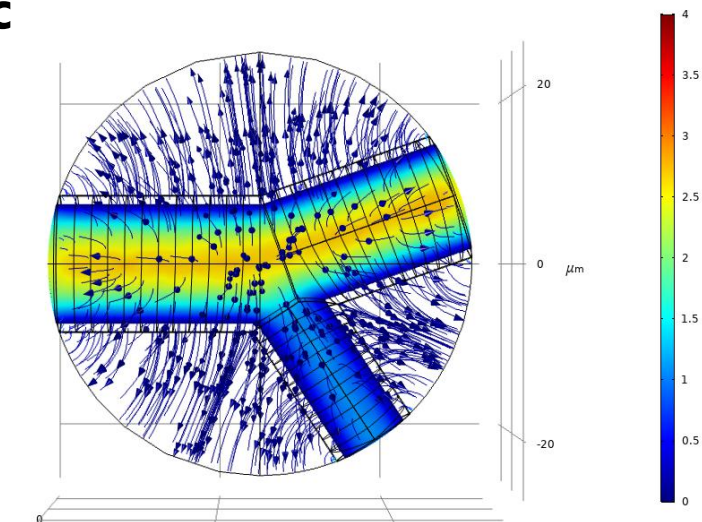
ФУНКЦИЯ, УПРАВЛЯЮЩАЯ ВХОДНЫМ/ВЫХОДНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В КРОВОТОКЕ В КАПИЛЛЯРЕ



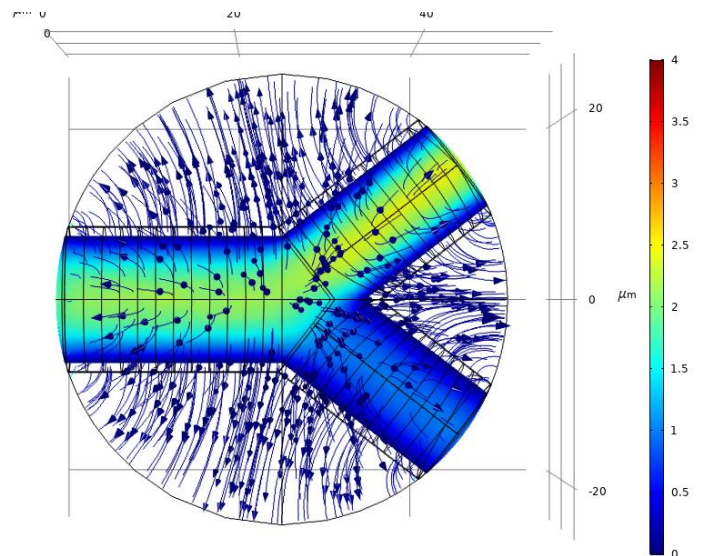
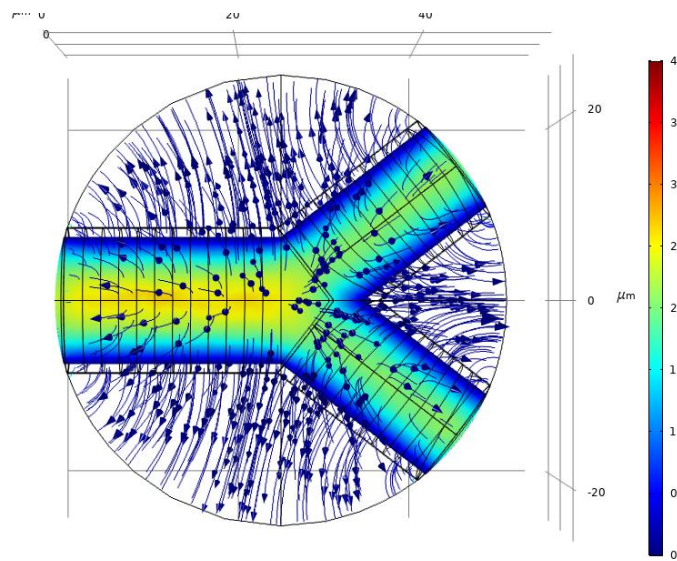
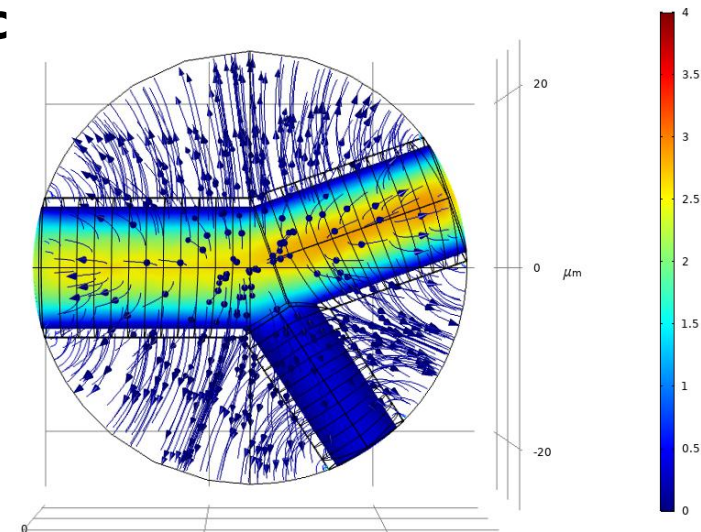
РАСЧЕТНОЕ ПОЛЕ СКОРОСТЕЙ В ВИРТУАЛЬНОМ ФАНТОМЕ

СКОРОСТЬ КРОВОТОКА В КАПИЛЛЯРЕ (ММ/С) И СКОРОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

$t = 1,7 \text{ c}$

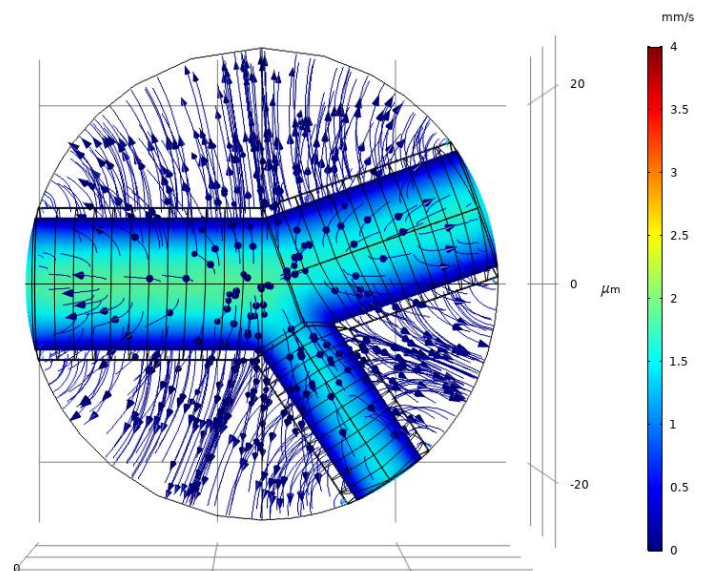
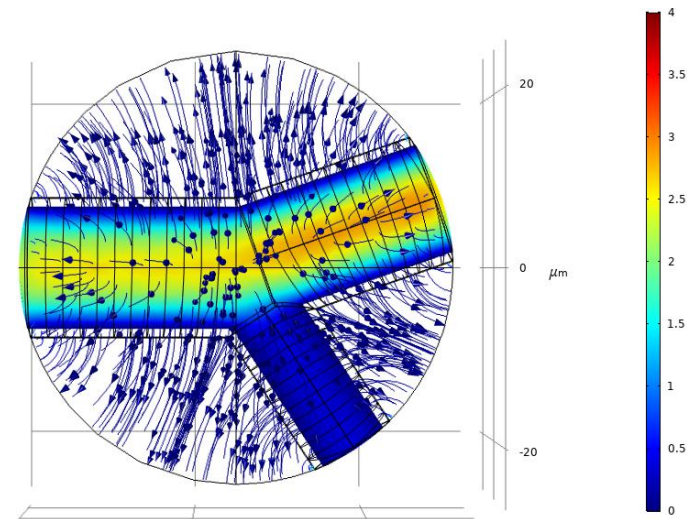
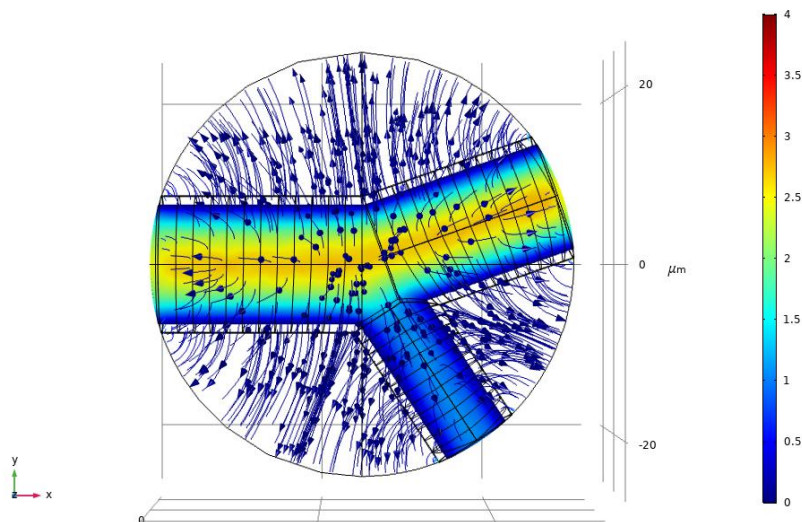


$t = 2,3 \text{ c}$



РАСЧЕТНОЕ ПОЛЕ СКОРОСТЕЙ В ВИРТУАЛЬНОМ ФАНТОМЕ СКОРОСТЬ КРОВотоКА В КАПИЛЛЯРЕ (ММ/С) И СКОРОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

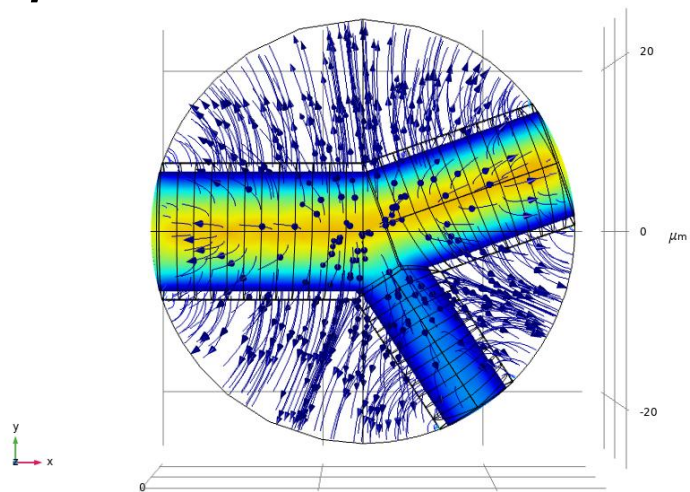
t = 1,7 с



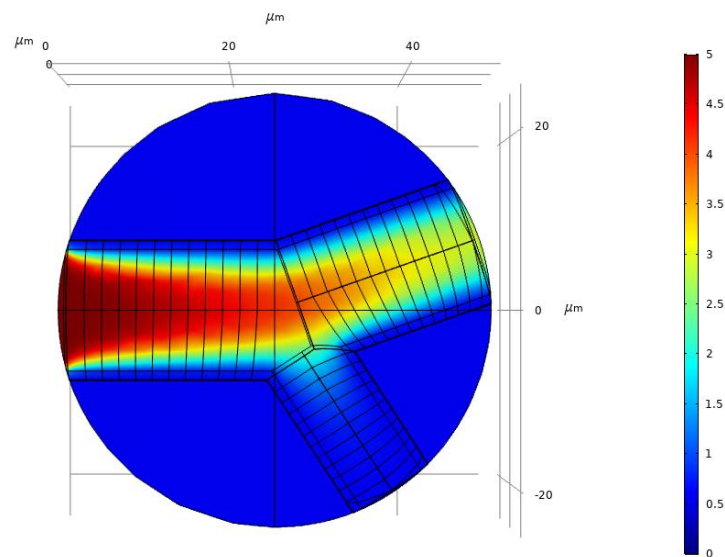
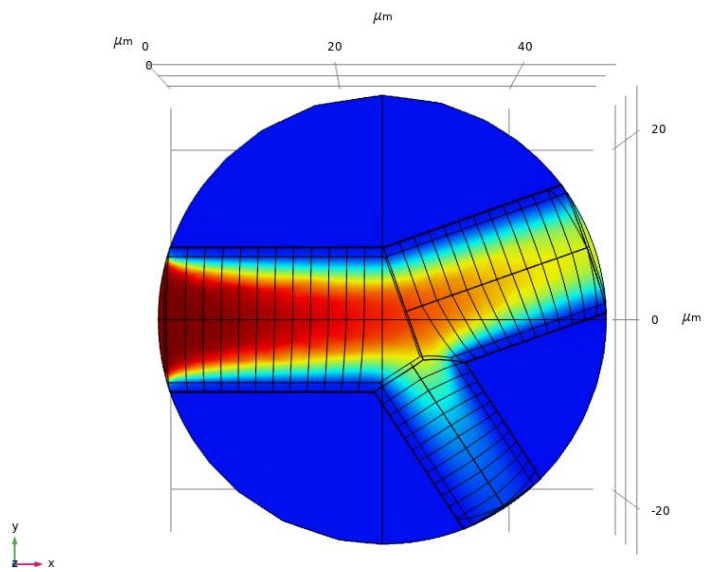
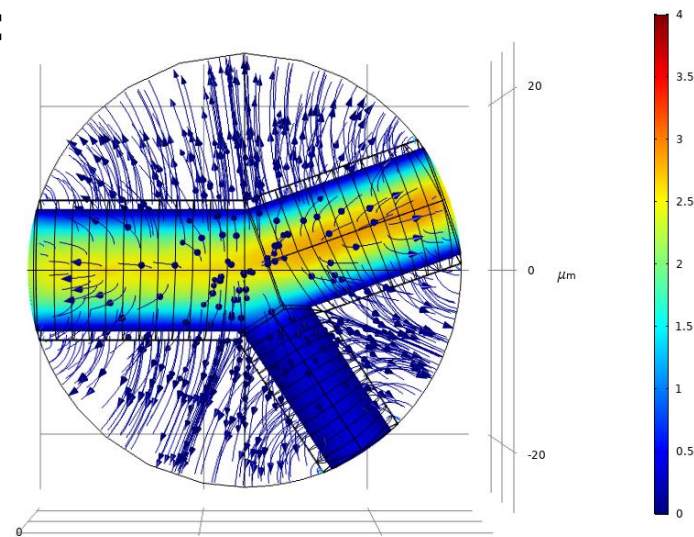
t = 2,3 с

ДИНАМИКА КРОВОТОКА И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ТОКА (ВЕРХ) И ГРАДИЕНТОВ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ (НИЗ) В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ

t= 1,7 с

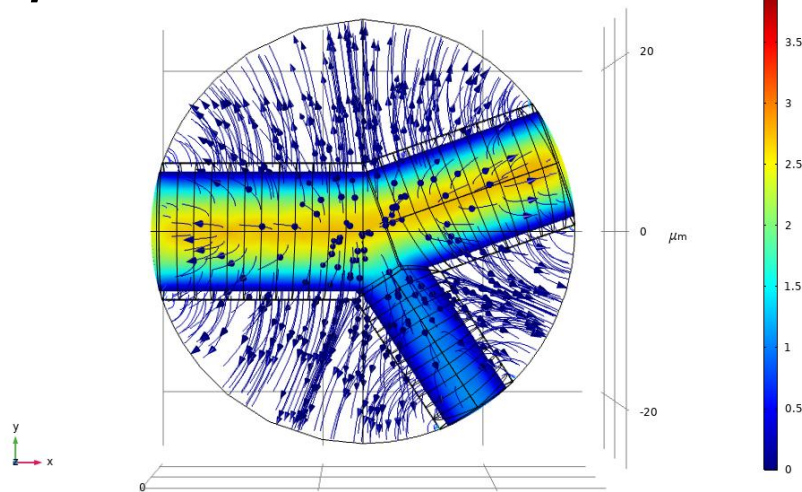


t= 2,3 с

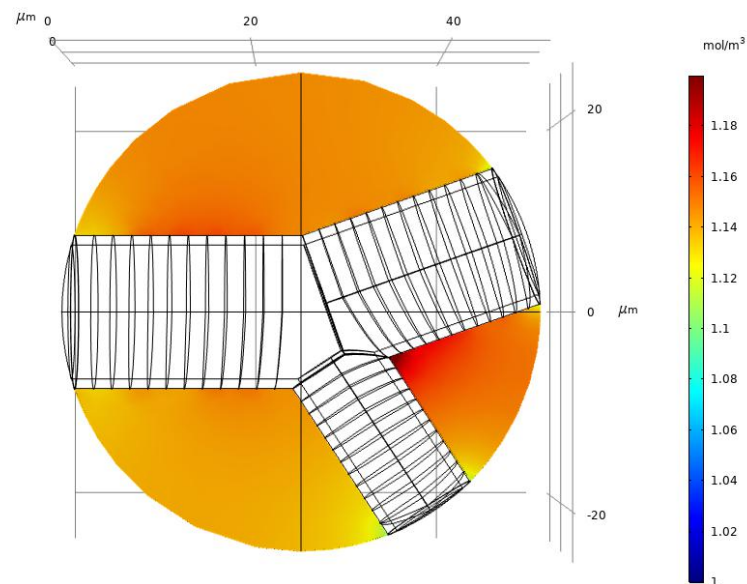
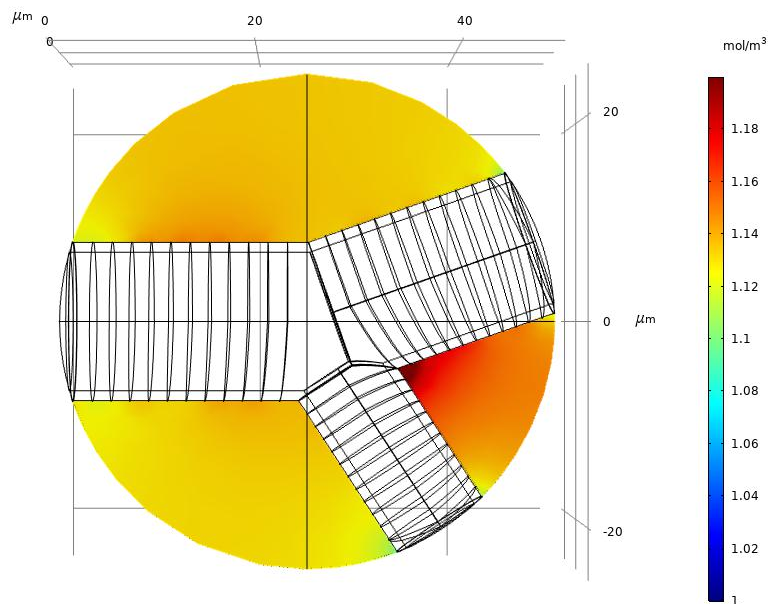
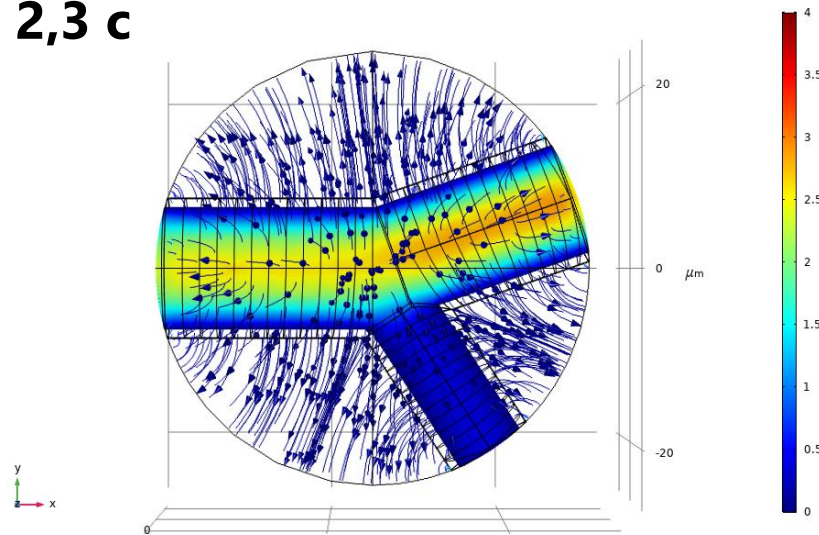


ДИНАМИКА КРОВотоКА И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ТОКА (ВЕРХ) И ГРАДИЕНТОВ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ (НИЗ) В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ

t= 1,7 с

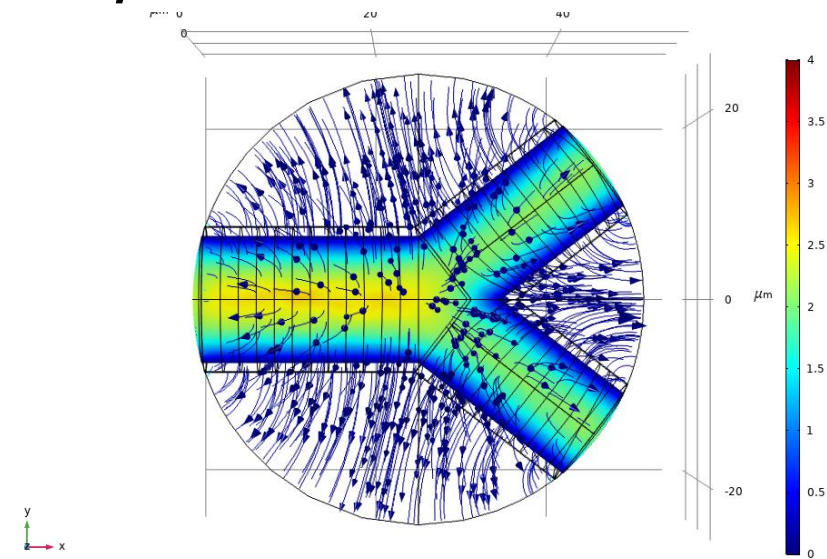


t= 2,3 с

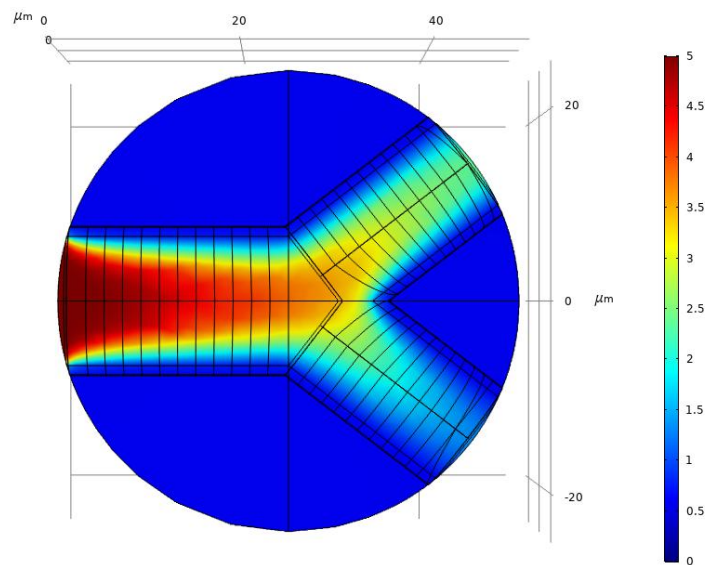
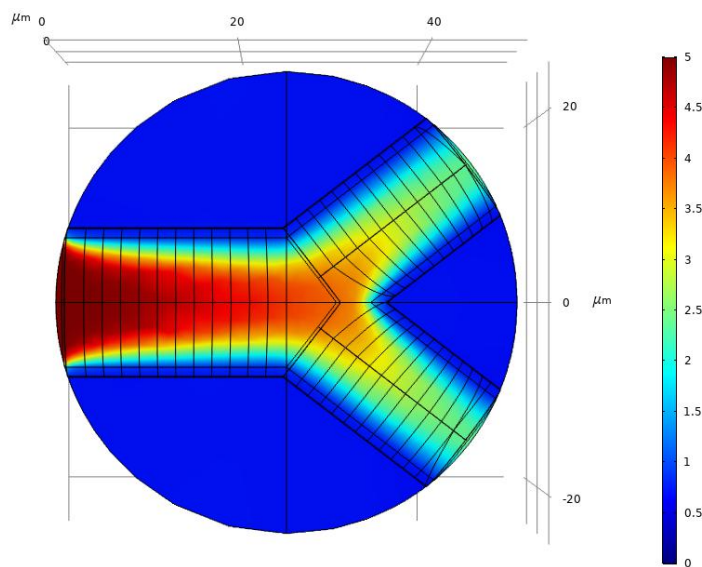
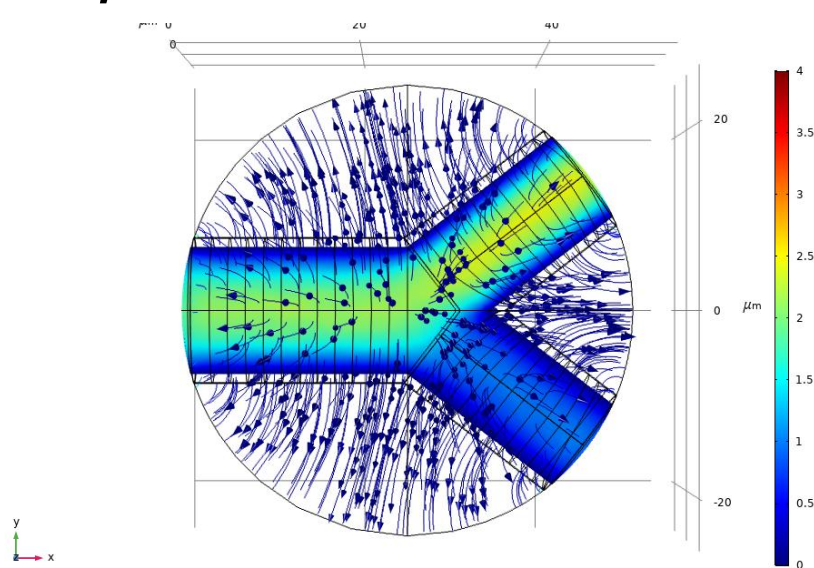


ДИНАМИКА КРОВОТОКА И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ТОКА (ВЕРХ) И ГРАДИЕНТОВ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ (НИЗ) В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ

t= 1,7 с

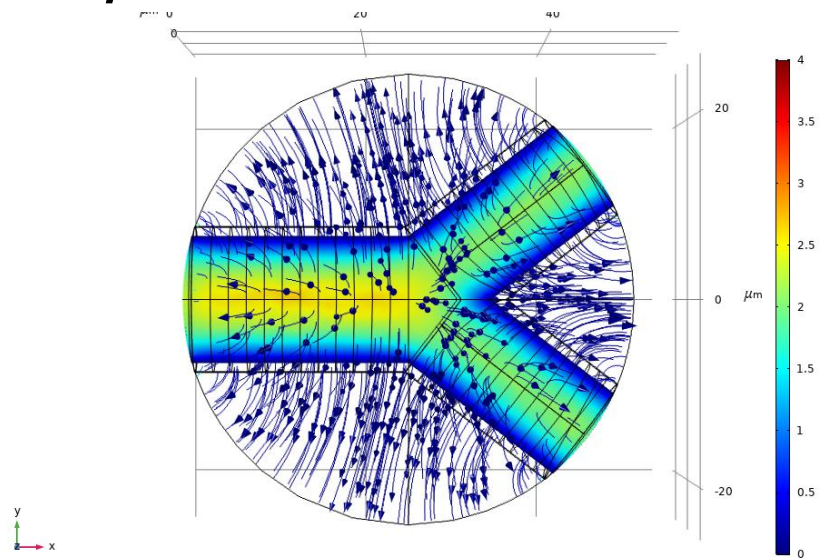


t= 2,3 с

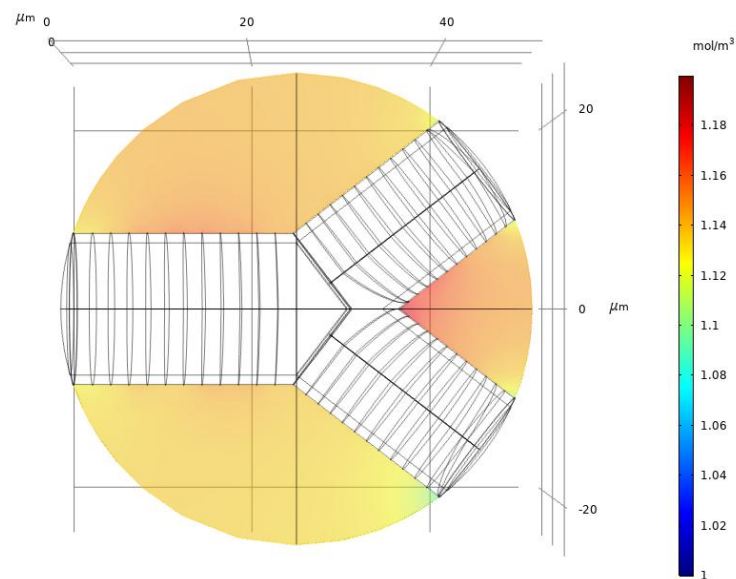
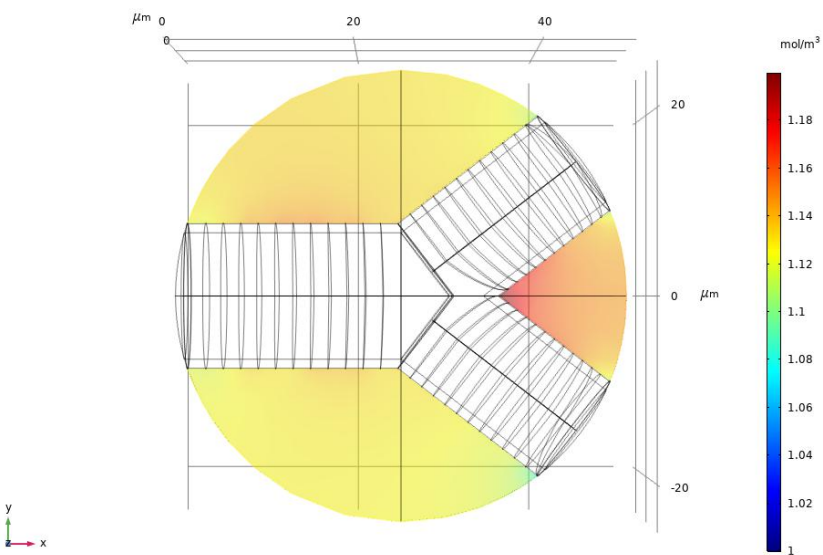
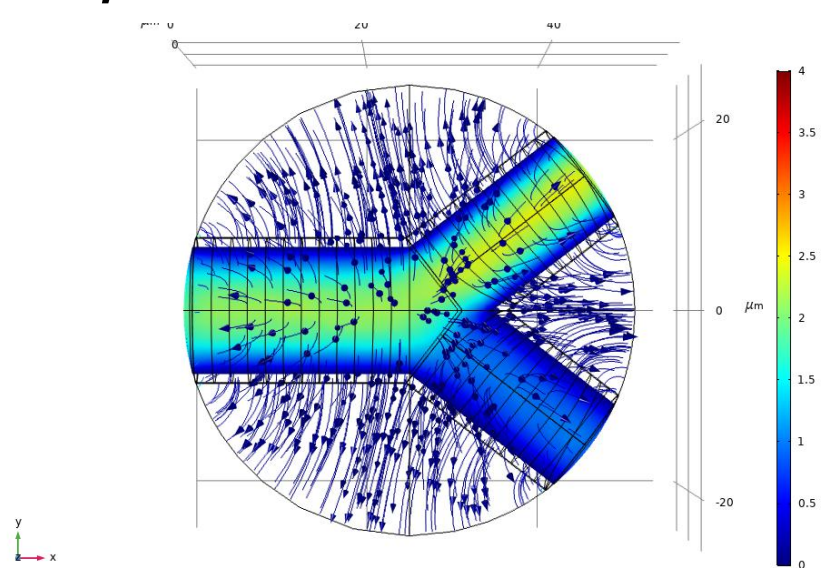


ДИНАМИКА КРОВотоКА И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ТОКА (ВЕРХ) И ГРАДИЕНТОВ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ (НИЗ) В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ

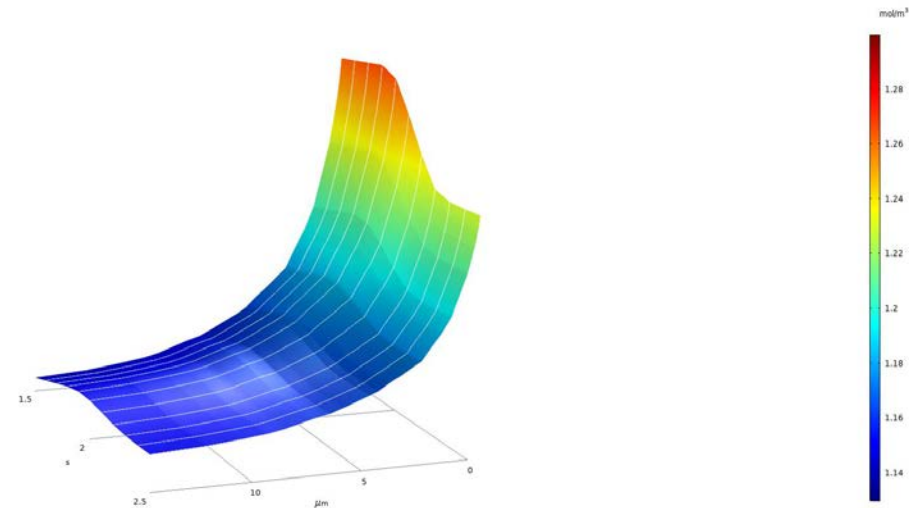
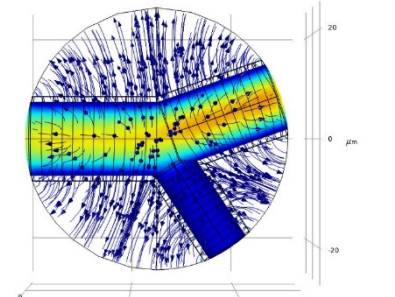
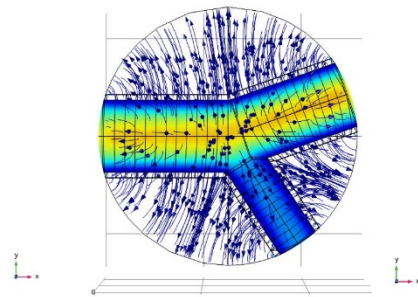
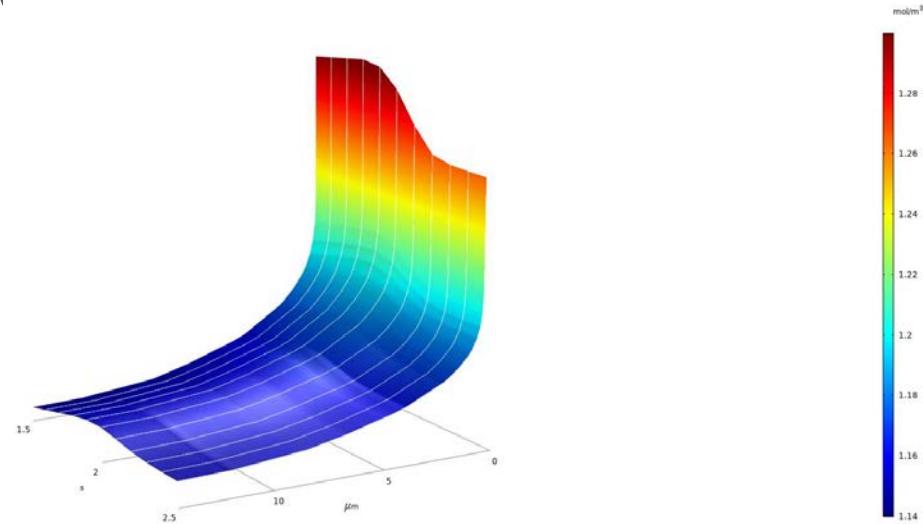
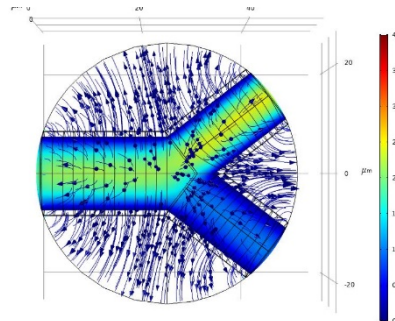
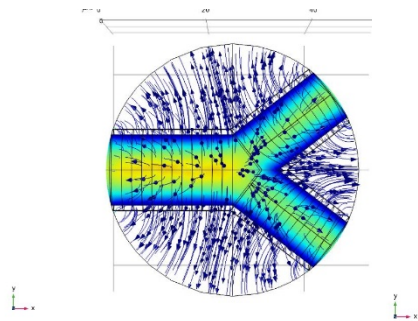
t= 1,7 с



t= 2,3 с



ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ ВДОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ОСИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ СКОРОСТИ КРОВотоКА В КАПИЛЛЯРЕ ($\delta_{\text{end-feet}} = 82.00\%$)



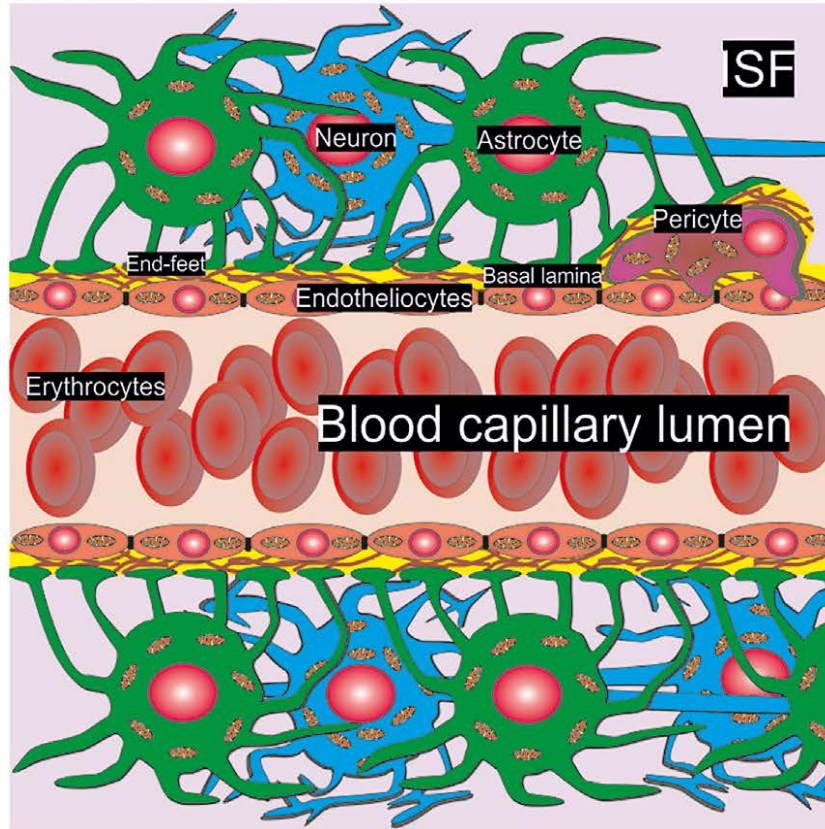
ВЫВОДЫ

- Разработана модель виртуального фантома нейроваскулярной единицы для случая единичной симметричной и асимметричной бифуркации капилляров с учетом структуры гематоэнцефалического барьера. Полученная модель может быть использована как для моделирования падения давления в капиллярах так и для описания механического включения объектов в кровеносное русло.
- На основе гемодинамики течения крови в капиллярах в условии падения давления в дочерних ветвях получены нестационарные профили скорости для симметричной и асимметричной структуры.
- Получены градиенты глюкозы в виртуальном фантоме нейроваскулярной единицы в условиях нормального и сниженного кровотока в симметричной и асимметричной бифуркации.
- Показано, что при снижении кровотока в случае симметричной бифуркации амплитуда падения градиента глюкозы вблизи стенки кровеносного сосуда может быть выше чем в случае асимметричной бифуркации. Данный эффект зависит от структуры гематоэнцефалического барьера

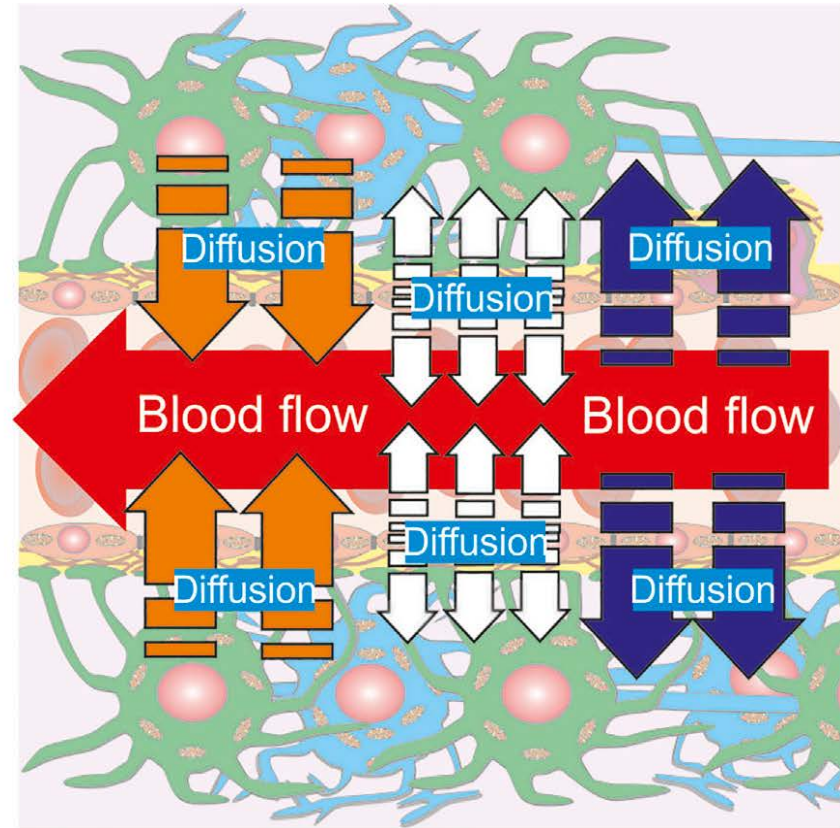
БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

СХЕМА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ НА КАПИЛЛЯРНОМ УРОВНЕ

A



B



МОДЕЛИРУЕМЫЕ ОБЛАСТИ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ В НИХ

