

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Нарциссов Ярослав Рюрикович

**Диффузия метаболитов в условиях структурно-
функциональной неоднородности и наличия барьеров в
биологических системах**

Специальность 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Москва – 2026

Диссертация подготовлена в отделе математической биологии и биофизики Научно-исследовательского института цитохимии и молекулярной фармакологии

Официальные оппоненты: Лобанов Алексей Иванович

доктор физико-математических наук, профессор, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), факультет, кафедра вычислительной физики, профессор

Кучумов Алексей Геннадьевич

доктор физико-математических наук, доцент, Научно-технологический университет «Сириус», Научный центр генетики и наук о жизни, руководитель научной группы

Сурин Александр Михайлович

доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, отдел общей патофизиологии, лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, главный научный сотрудник

Защита диссертации состоится «10» декабря 2026 г. в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.015.5 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.24, МГУ, биологический факультет, кафедра биофизики, аудитория «Новая».

E-mail: fursova@biophys.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций Научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3986>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук

П.В. Фурсова

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Для количественного описания и моделирования процессов, ответственных за появление и поддержания неоднородности содержания различных химических соединений в живой системе, используется ряд математических методов и подходов. Они включают в себя кинетическое моделирование, решение краевых задач для уравнений в частных производных параболического и эллиптического типа, стохастические алгоритмы. Каждый из упомянутых методов описывает отдельное свойство или явление, определяющее динамику изменения уровня метаболитов в живой системе. Наряду с этим современные представления о биологических объектах базируются на глубоких и разнообразных знаниях об их пространственной структуре. Для большинства возможных вариантов исследований на сегодняшний день существует подробное описание различных уровней организации, начиная с анатомии тканей и органов и заканчивая микро и даже нано объектами – представляющих собой отдельные органеллы и белки. Сложная геометрическая структура живых систем сопровождается существенной неоднородностью протекающих в них физических и биохимических процессов – таких как конвекция биологических жидкостей, диффузия, формирование распределения зарядов в компартментах, активность ферментов, мембранных переносчиков и рецепторов. Совокупность перечисленных факторов формирует пространственно-временные распределения концентрации метаболитов, играющих ключевую роль в трофическом обеспечении ткани, регуляции гомеостаза и клеточном сигналинге. Однако до последнего времени не существовало подхода, объединяющего важные физико-химические процессы в одной модели, позволяющей в полной мере учитывать как сложную трехмерную структуру, так и многоуровневую динамическую природу предмета исследования. Существенной еще не решенной задачей при проведении моделирования является необходимость перейти от упрощенного модельного к реальному по детализации биологическому объекту. Иными словами, важная задача состоит в разработке алгоритма масштабирования данных, полученных на моделях и переноса их на пространственную структуру исследуемого участка ткани, органа

в медицинских исследованиях. В разработке подходов для оценки пространственно-временных распределений концентрации метаболитов применяются современные цифровые компьютерные технологии и вычислительные мощности с использованием относительно доступных вычислительных платформ и программных пакетов, позволяющих проводить численные расчеты для широкого круга прикладных задач. На современном этапе развития биологии и медицины проблемы, стоящие перед исследователями, делают крайне необходимым и важным разработку алгоритмов и методов численного описания динамики метаболизма в условиях гетерогенной структурной организации живых объектов.

Цель и задачи исследования. Построение и анализ структурно-динамических моделей метаболических процессов и распределения концентрации метаболитов в гетерогенных биологических объектах.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Создать метод моделирования распределения концентраций метаболитов на основе аналитических решений краевых задач для уравнений диффузии в однородном изотропном пространстве с центральной сферической симметрией.
2. Создать алгоритм получения структурных моделей в виде фантомов, соответствующих реальным биологическим объектам на основе существующих процедур преобразования цифровых геометрических тел различной формы.
3. Получить пространственно-временные распределения полей скоростей конвекции потоков биологических жидкостей в структурных фантомах реальных гетерогенных биологических объектов (кровеносные сосуды, паренхима мозга).
4. В неоднородных объектах, описанных с помощью сконструированных цифровых фантомов, сформулировать и решить краевые задачи для уравнений реакции-диффузии метаболитов с конвекцией для получения численной оценки распределения концентраций метаболитов.
5. Количественно описать формирование пространственных распределений концентраций метаболитов в неоднородных биологических объектах, включая

участок кровеносной системы и прилегающие к ней ткани, изолированный синапс и выделенные участки паренхимы мозга с функционирующими митохондриями.

Научная новизна. Впервые разработан метод создания цифрового трехмерного фантома, который позволяет одновременно учитывать гетерогенность и неоднородность физико-химических процессов: диффузии, конвекции, динамику метаболических процессов, изменение электрических потенциалов и устанавливать распределения концентрации метаболитов в биологических объектах различного уровня организации. Разработаны и классифицированы модели конвекционной реакции-диффузии в структурно-функциональных неоднородных биологических системах, позволяющие устанавливать распределения физико-химических параметров анализируемых объектов (нейроваскулярная единица, бифуркации капилляров, гладкомышечные стенки малых артерий, глицинэргический синапс, паренхима мозга). Таким образом раскрыта роль структурно-функциональной неоднородности биологических структур в формировании динамики пространственных распределений метаболитов.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе аналитических решений краевых задач для уравнений диффузии в однородном изотропном пространстве с центральной сферической симметрией разработан метод моделирования распределения концентраций метаболитов в биологических объектах. Разработаны алгоритмы создания 3D цифровых фантомов для биологических объектов различных уровней организации, и с их помощью численно решены краевые задачи для уравнений реакции-диффузии с конвекцией при обоснованном задании граничных и начальных условий в доменах. Это позволяет оценивать состояние тканей по характеру распределения метаболитов в развитии различных паталогических процессов. На основе численных решений уравнений Навье-Стокса получены распределения полей скоростей течения крови для капилляров и малых артерий, применимые для описания ишемии ткани и физической нагрузки.

Методология и методы исследования. Построение адекватных математических моделей, описывающих одновременно динамику и структуру гетерогенных систем. Создание цифровых фантомов биологических систем происходит путем последовательных операций с различными геометрическими телами, в том числе 3D диаграммами Вороного. Определение распределений концентраций метаболитов требует решения краевых задач для уравнений реакции-диффузии с конвекцией. Выбор биологических объектов для моделирования осуществлялся таким образом, чтобы охватить основные случаи диффузии метаболитов с учетом биохимических реакций и конвекции. Реконструкция фантомов включала как детализацию отдельных белковых комплексов, так и размещение органелл и клеточных структур. Численное моделирование производилось с использованием метода конечных элементов с проверкой сеточной сходимости по локальным (отклонение 0.16%, максимально 0.87%) и глобальным метрикам (0.06%) с двукратной вариацией числа степеней свободы.

Положения, выносимые на защиту

1. Установление характера распределения концентрации метаболитов и динамики метаболических процессов в гетерогенных биологических объектах (кровеносные сосуды, паренхима мозга) возможно при создании детализированного структурного фантома и на основе применения методов решения краевых задач для уравнений параболического и эллиптического типа.
2. Распределения концентрации метаболитов в моделируемой области определяется геометрической неоднородностью граничных условий и внутренней гетерогенностью физико-химических свойств активной среды (вязкость, электрические поля, локальные биохимические превращения метаболитов).
3. Изменение установленного характера динамики и неоднородного распределения метаболитов в исследуемых объектах (кровеносная система, паренхима мозга, клеточные органеллы) при различных воздействиях происходит в результате соответствующей трансформации граничных условий и гетерогенной организации активной среды, что и определяет биологический отклик системы.

Личный вклад автора. Создание моделей, их валидация и проведение численных расчетов в компьютерной среде COMSOL Multiphysics® (версия 5.5 и 6.1) (авторизованная персональная лицензия, статьи: 22-26, 29-31, 35, 36, 38 из списка публикаций по теме диссертации (далее Список)), разработка, дизайн и создания виртуальных фантомов для объектов, используемых в исследовании (статьи: 28, 33-35, 37 из Списка), получение аналитических решений краевых задач для уравнения реакции-диффузии, используемых в методе диффузионного поля сферических источников и их применение для расчетов (статьи: 2, 3, 15, 17, 18, 21, 25, 36, 39-41 из Списка), написание кода и проведение расчетов в программной среде Maple® (версия 12.0 и 2018.1) (статьи: 4,6,14 из Списка), сбор и анализ литературных данных, формулировка цели исследования и постановка задач исследования, анализ полученных результатов и их интерпретация, подготовка публикаций по теме диссертационной работы (все статьи из Списка).

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены на BIT's Inaugurate Symposium on SEB Enzymes & Biocatalysis (2010 Шанхай, Китай); на The Harden Conference Metabolic pathway analysis (2011 Честер, Великобритания); на BIT 4th Annual Congress of NeuroTalk (2013 Хиан, Китай); на 13th и 17th International Conference on Diffusion in Solids and Liquids (2017 Вена, Австрия; 2021, on-line, Мальта); на ISGSB Conference (2010 Владимир, Россия; 2014 Дурам, Великобритания; 2016 Йена, Германия; 2022 Инсбрук, Австрия; 2024 Стеленбуш, ЮАР); на 4, 5, 6, 7 Съезде биофизиков России (2012 Нижний Новгород; 2015 Ростов-на-Дону; 2019 Сочи; 2023 Краснодар); на 10th, 11th и 12th International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (2021 on-line; 2022 on-line; 2023 Белград, Сербия); на 22nd European Bioenergetics Conference (2024 Вена, Австрия); на XII, XIII, XIV, XV Конференции по математическим моделям и численным методам в биоматематике (2020, 2021, 2022, 2023 Москва, Россия); на XVI Конференции по математическим моделям и численным методам в биологии и медицине (2024 Москва, Россия); на II Международной научно-практической конференции «Математическое моделирование систем и процессов» (2023 Псков, Россия); на научном семинаре по биомеханике Пермского политеха (2023 on-line);

на Научных конференциях «Математика, Компьютер, Образование (2024 Дубна; 2025 Пушино-на-Оке); на Школа-конференция молодых ученых «Современные методы биофизических исследований живых и модельных биологических систем» (2024 Казань, Россия); на конференции Физико-химическая биология в год 270 МГУ (2025 Москва, Россия); на 1st International Conference on Biological Sciences and Environmental Solutions for the Achievement of Sustainable Development Goals (2025 Ереван, Армения).

Публикации. Основные положения, результаты и выводы диссертации отражены в 41 научном труде, 31 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика (физико-математические науки).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 343 страницах и содержит 109 рисунков и 31 таблицу. Содержание диссертация представлено в 6 главах, включающих обзор литературы и пять глав исследований автора, дополненных заключением, благодарностями, выводами, а также списком цитируемой литературы, состоящим из 475 наименований научных источников.

II. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 обзор научной литературы. Динамика изменения содержания метаболитов в биологических системах формируется за счет множества физико-химических процессов таких как активность ферментов в компартментах, транспорт через биологические мембраны, диффузия, конвекционные потоки биологических жидкостей, воздействие электрического поля на распределение заряженных соединений. Для количественного описания указанных явлений применяются математические методы, заключающиеся в решении систем кинетических уравнений, краевых задач для уравнений в частных производных параболического и эллиптического типа. В случае биологических и медицинских задач описание пространства для численного моделирования упомянутых процессов требует создания структурных компьютерных фантомов изучаемых объектов. Данная проблема обычно решается путем либо цифровой реконструкции

исходного образца по его экспериментальным послойным изображениям, либо за счет построения объемных компьютерных объектов заново средствами 3D пространственного моделирования. Анализ существующих литературных данных показывает, что не решенной до последнего времени задачей в исследовании динамики распределения концентрации метаболитов в реальных биологических системах является необходимость объединения в одной модели подробного количественного описания нескольких одновременно протекающих процессов (диффузия, конвекция, реакции ферментов, мембранный транспорт) в сложной гетерогенной геометрической структуре. Это и явилось предпосылкой для настоящего исследования.

Глава 2 общая методическая постановка задачи поиска пространственных распределений концентрации в реальных биологических объектах. На Рисунке 1 представлены основные этапы создания и описания свойств фантома биологического объекта.



Рисунок 1 – Основные этапы создания и описания свойств 3D фантома биологического объекта

Для этого необходимо построение цифровых трехмерных фантомов (Ω) биологических объектов и выделение для них как в **пространстве диффузии** (Λ),

так и в множестве, составляющем **границу фантома** ($\partial\Omega$), в явном виде областей, которые обладают определенными заданными физико-химическими свойствами. Поэтапное построение цифровых доменов, соответствующих биологическим компартментам, позволяет на стадии создания геометрии фантома Ω обосновать постановку краевой задачи для конкретного процесса конвекционной реакции-диффузии метаболитов и соответствующего уравнения, определение значений и распределения как начальных условий в доменах, входящих в Λ , так и граничных условий на $\partial\Omega$. В итоге формируется **структурно-функциональный фантом**, в котором на основании численного моделирования динамических свойств объекта, таких как диффузия, конвекция, транспорт, метаболическая активность ферментов, устанавливаются значения пространственных распределений содержания метаболитов.

В решении краевой задачи для случая системы с центральной сферической симметрией удастся обойти необходимость построения цифрового структурного фантома биологического объекта в явном виде. Для реализации этого подхода в работе предложен метод *диффузионного поля сферических источников* (ДПСИ, или SSDF). При его применении процесс получения численной оценки пространственного распределения концентрации метаболита X_i будет лишь частично зависеть от структуры рассматриваемого объекта.

Изначально необходимо получить ограниченные на бесконечности аналитические решения краевых задач для уравнений параболического типа в однородном изотропном пространстве диффузии (Λ) с центральной сферической симметрией и линейным поглощением метаболитов в среде. Затем в соответствии с представлениями о биологической природе рассматриваемого объекта в 3D пространстве локализуется конечное количество компартментов, которые аппроксимируются шарами. Эти шарообразные домены $\xi_j, j = 1, \dots, M$ со сферическими границами $\partial\xi_j$, исключаются из Λ . Процессы, происходящие внутри доменов ξ_j , не учитываются в явном виде, однако определяют значение граничных условий на $\partial\xi_j$. Например, при моделировании градиентов концентрации метаболитов около кровеносных сосудов по методу ДПСИ компартмент люмена сосуда исключается полностью, сама геометрия сосуда

аппроксимируется последовательностью сфер, на поверхности которых задается значение концентрации, возникающей вследствие конвекции и диффузии внутри кровотока. Величина концентрации метаболита $X_i(\vec{r}, t)$ в каждой точке Λ будет задаваться как суперпозиция решений от отдельных ξ_j при фиксированных на $\partial\xi_j$ значениях концентрации (первая краевая задача) или значениях ее градиентов (вторая краевая задача). Последующее формирование пространственного распределения концентрации в биологическом объекте создается совокупностью значений

$X_i(\vec{r}, t)$, включенных внутрь выбранной исследователем области, создающей фантом Ω (Рис.2). При известных значениях концентраций метаболита внутри биологического объекта можно получить значения граничных условий на $\partial\xi_j$,

а также уточнить количество и относительного положения ξ_j

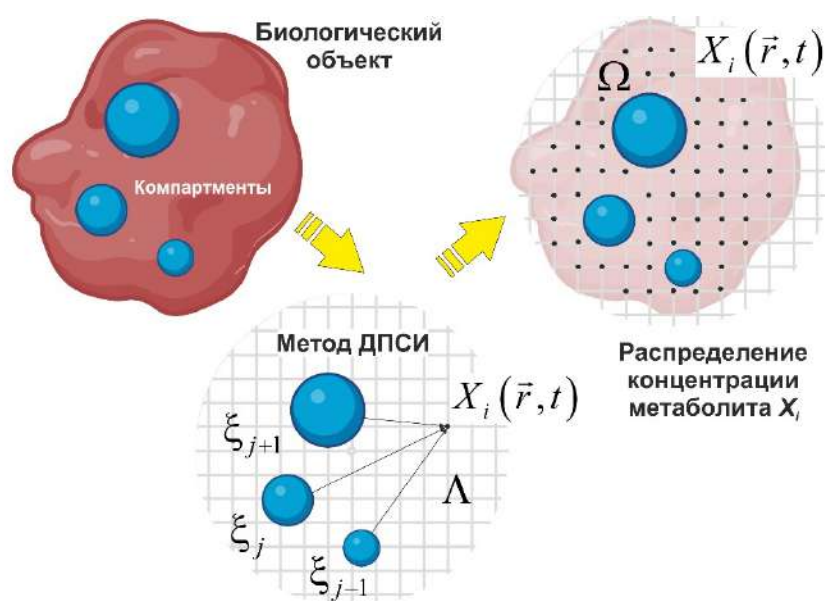


Рисунок 2 – Схема формирования пространственного распределения концентрации метаболита X_i при использовании метода ДПСИ

в фантоме. В заключении Главы выполнена валидация методом конечных элементов пространственно-временных распределений концентрации, полученных с помощью ДПСИ. Показано, что наименьшее расхождение между численными решениями и суперпозицией аналитически решений достигает величины 7%.

Глава 3 - алгоритмы построения структурного трехмерного цифрового фантома биологического объекта. Процесс начинается с выбора и предварительного анализа исходного предмета исследования. На начальном этапе необходимо оценить, насколько интересующая область биологического объекта обладает правильной формой и может ли быть представлена в виде суперпозиции базовых геометрических тел таких как параллелепипед, цилиндр, шар, конус, эллипсоид. Кроме этого, следует также оценить степень необходимой детализации объекта для

последующего моделирования. Выбор описания структурной организации биологического прототипа при создании его фантома напрямую определит последующую физическую постановку задачи и используемый математический аппарат. Например, если компартмент, содержащий ткань, будет описываться как единый домен без указания клеток, то для численного моделирования распределения концентрации метаболитов следует использовать краевую задачу для диффузии в пористой среде. Если же входящие в состав ткани клетки необходимо учитывать по отдельности, то это требует последующего применения обычного уравнения реакции-диффузии в сочетании с заданием функций разрыва потока на поверхностях доменов, соответствующих клеткам или разделение единой модели на несколько подмоделей.

Основой создания геометрической части структурно-динамического фантома является применение 3D CAD процедур таких как **сдвиг/поворот, масштабирование, объединение, пересечение и вычитание** цифровых объектов. Данный базовый набор операций позволяет получать трехмерные фантомы несложных биологических объектов. Например, фантом локальной части малого кровеносного сосуда может быть получен путем последовательного вычитания вложенных коллинеарных по оси цилиндров различного диаметра (Рис.3).

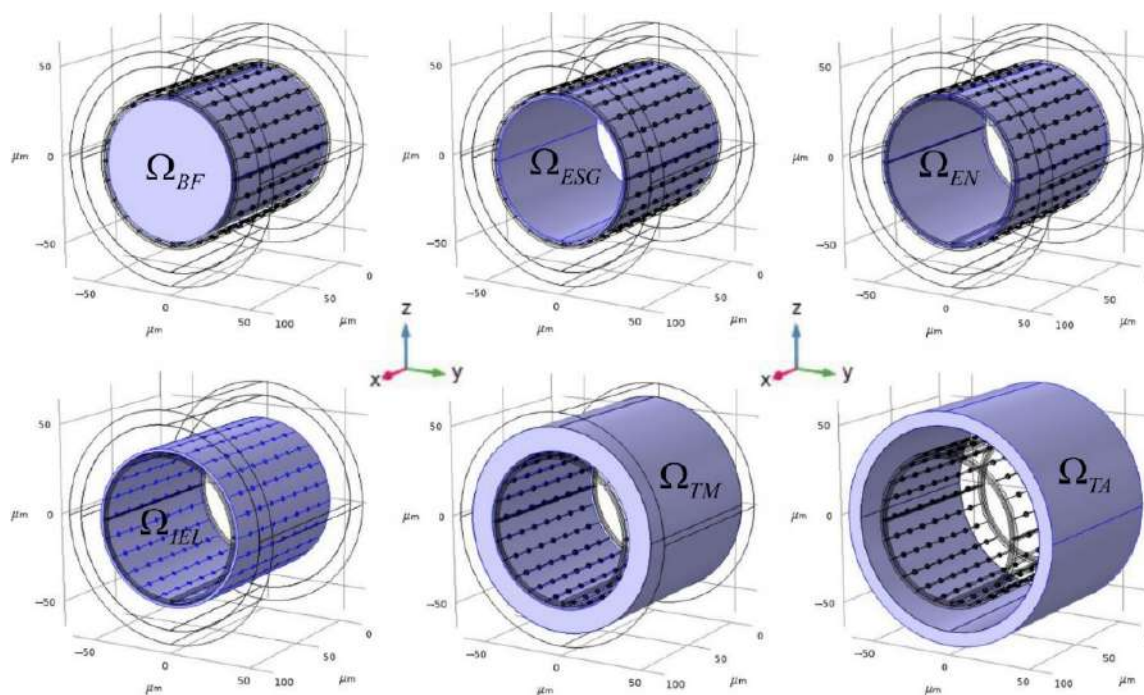


Рисунок 3 — Трехмерный фантом отрезка малой артерии (диаметром 80 мкм). Представленные геометрические формы указывают на анатомические структуры кровеносного сосуда

В одном из доменов, соответствующему внутренней эластической мембране (Ω_{IEL}) для моделирования ее пористости проводится дополнительное вычитание различных наборов цилиндров, оси которых ортогональны оси исходного домена. Если необходимо добиться разделения внутренней поверхности домена или границы фантома на выделенные области для последующего задания пространственного распределения функций разрыва потока или граничных условий, то это достигается путем разделения узлами опорных линий поверхности домена с последующим формированием новой кривой. Данная процедура позволяет получать различную плотность искомых областей. Пример подобного подхода представлен для случая моделирования контактов астроцитов в нейроваскулярной единице (Рис. 4). Для более сложных биологических объектов

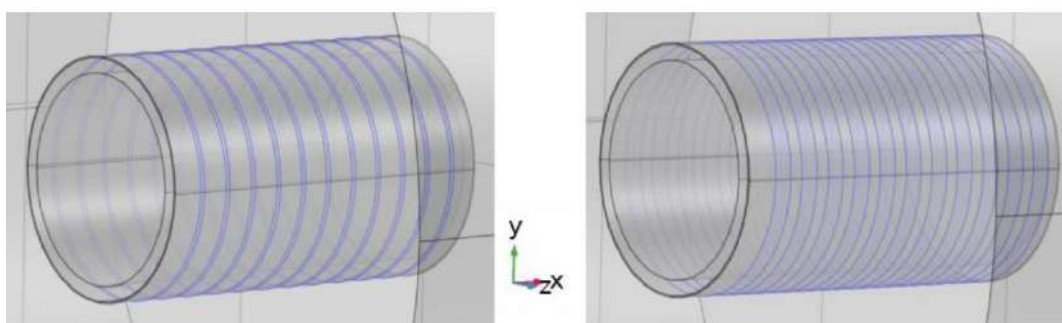


Рисунок 4 – Формирование области контакта астроцитов и базальной мембраны в 3D фантоме нейроваскулярной единицы. Представлены увеличенные изображения области контакта, на которых голубым цветом выделено пространство между окончаниями астроцитов. При этом контакт астроцитов закрывает 85,6% (слева) и 47,5% (справа) от всей поверхности соответственно

необходимо использование нескольких базовых геометрических тел и проведение нескольких упомянутых выше операций. В частности, для создания домена, соответствующего кровотоку в точке бифуркации капилляра, необходимо выполнить объединение трех цилиндров и шара, расположенного около точки пересечения их осей, и затем к полученной структуре применить операцию пересечения с шаром большего радиуса (Рис. 5). Следующие домены данного фантома получаются с помощью последовательности операций перевода полнотелого домена в поверхность и затем придание поверхности заданной

толщины и переходе обратно к геометрическому телу. Сформулированный подход может быть масштабирован для случая более крупной биологической системы.

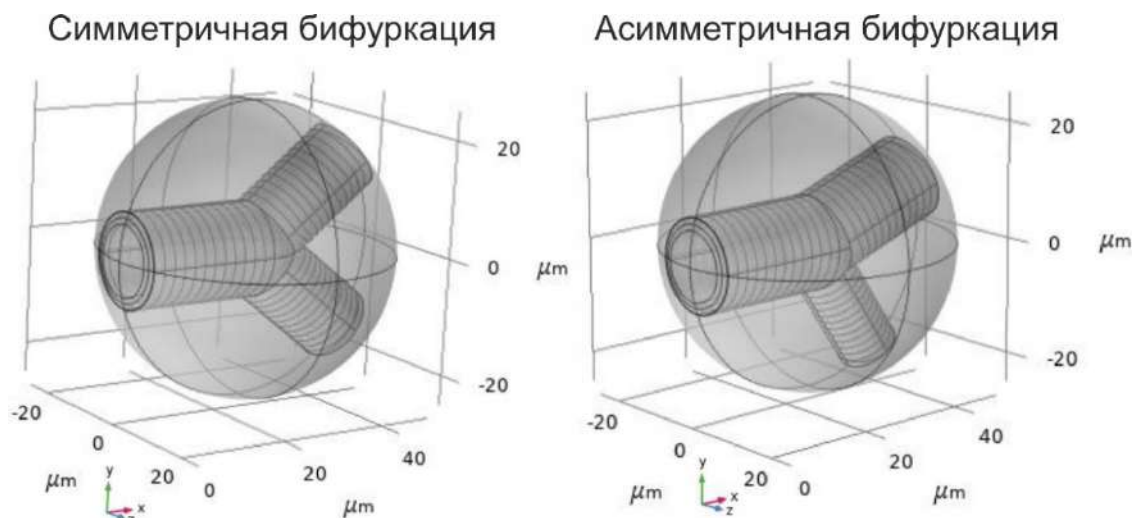


Рисунок 5 – Цифровые 3D фантомы единичных бифуркаций в составе нейроваскулярной единицы

В частности, существуют алгоритмы, позволяющие создавать разветвленные структуры артериальной сети, которые могут быть использованы для оценки поля скоростей кровотока в сосудах. В то же время для построения полного фантома необходимо дополнительное описание окружающих сосуды тканей и ограничение области, формирующие геометрию и свойства доменов, входящих в пространство диффузии. Они могут быть также представлены общим геометрическим примитивом, как это показано в предыдущих примерах.

В большом количестве случаев биологическая система не обладает в достаточной степени строго упорядоченной или симметричной структурой, позволяющей использовать простые геометрические тела. В этом случае гетерогенность исходных объектов необходимо моделировать представляя геометрическую неоднородность и барьеры в виде цифровых доменов, имеющих размеры и форму учитывающие морфологию исходной живой системы. Возникает вопрос выбора совокупности геометрических объектов, используемых в качестве основы построения. Каждое тело, входящее в подобный набор, должно быть неправильной формы и располагаться на некотором расстоянии от соседних. Кроме того, необходимо иметь возможность создавать более крупные домены на основе объединения исходных компонентов набора. Для подобной цели оптимально

подходят 3D диаграммы Вороного. Они представляют собой совокупность тел в трехмерном пространстве, полученных локализацией его точек вблизи случайно расположенных центров таким образом, что все точки, принадлежащие одному телу (диаграмме) всегда ближе по расстоянию от его центра, чем от другого. В трехмерном Евклидовом пространстве ($\mathbb{R}^3$) описанная совокупность тел Вороного (V) задается условием:

$$V = \{V_i(P)\}_1^N, P = \{x_i\}_1^N, x_i \in \mathbb{R}^3; \\ V_i = \{y \in \mathbb{R}^3 : \|y - x_i\| \leq \|y - x_j\|, j \neq i\} \quad (1)$$

где $P = \{x_i\}_1^N$ - совокупность точек генерации, $\|y - x_{i,j}\|$ - расстояние между точками (норма) в $\mathbb{R}^3$. Для практического применения диаграмм в контексте моделирования пространственного распределения метаболитов необходимо воспользоваться процедурой генерации V с использованием условия:

$$\forall i, j : \min_{k \neq (i,j)} \|y_i - y_{k \neq (i,j)}\| > \max \|V_j\| \Rightarrow \min \|y_i - y_j\| = \delta; \\ i, j = 1, \dots, N \quad (2)$$

Условие (2) означает, что минимальное расстояние между поверхностями соседних тел Вороного будет δ . С учетом сглаживания ребер тел это будет означать, что ближайшие друг к другу плоскости соседних доменов V_j будут находиться на расстоянии δ , а в иных прилегающих областях пространства будут наблюдаться лакуны. Созданная диаграмма V может быть использована при моделировании биологических объектов разного пространственного масштаба, для чего ее элементы должны быть определенным образом, в том числе пропорционально, увеличены или уменьшены. Для получения составных частей цифрового фантома (Ω) в виде цифровых доменов (Ω_i), соответствующих биологическим компартментам, несколько соседних V_j должны быть объединены с использованием процедуры **протягивания контуров на поверхности доменов** в пространстве (loft, формование). Суть процедуры состоит в выделении некоторых областей на поверхности исходных доменов (V_j) и последующем их соединении с

образованием нового цифрового объемного тела. Для формирования в окончательном виде структурно-функционального фантома биологического объекта необходимо создать дополнительный домен, соответствующий пространству между компартментами (Ω_{ISF}).

Для этой цели необходимо соединить полученные полнотелые домены на основе диаграмм Вороного (Ω_i) с дополнительным доменом. При этом все сформированные домены (Ω_i) размещаются в предложенном объединяющем домене (Ω^*) целиком без каких-либо выделяющихся за его пределы областей (Рис. 6). В другом случае существуют части доменов Ω_i , выходящие за пределы объединяющего домена (Ω^{**}) (Рис. 7). В соответствии с этим соединением

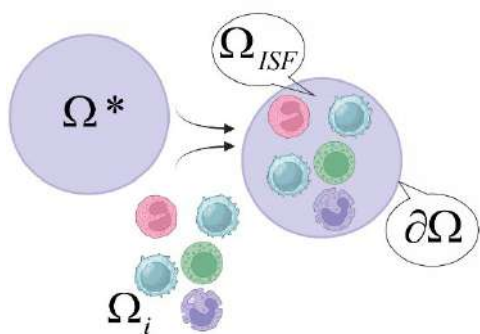


Рисунок 6 – Формирование структурно-функционального фантома с не разделенной границей по условию (3)

формируется внешняя граница $\partial\Omega$ для которой возможны два условия:

$$\Omega_{ISF} = \Omega^* \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right), \quad \partial\Omega \equiv \partial\Omega^* \quad (3)$$

$$\Omega_{ISF} = \Omega^{**} \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right), \quad \partial\Omega = \partial \left(\left(\bigcup_i \Omega_i \right) \setminus \Omega^{**} \right) \cup \left(\Omega^{**} \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right) \right) \quad (4)$$

Условие (4) принципиально важно, поскольку позволяет разделить границу фантома $\partial\Omega$ на локальные области в соответствии с

биологической природой исследуемого объекта.
Первая область ($\partial\Omega_i^{in}$) – поверхность контакта пространства диффузии Λ доменов Ω_i с оставшейся частью биологического объекта, не вошедшей в

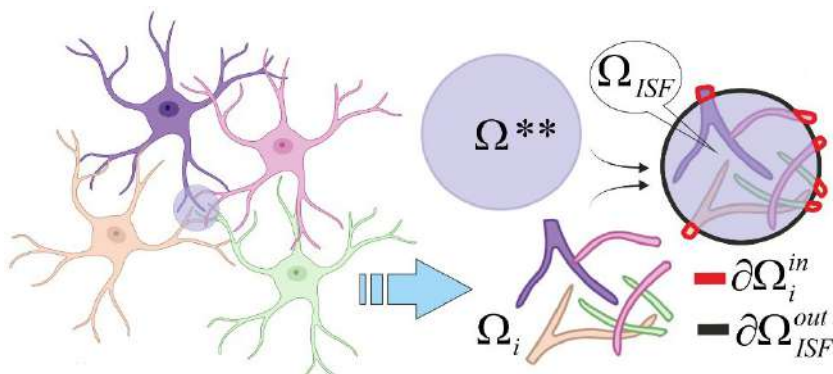


Рисунок 7 – Формирование структурно-функционального фантома с разделенной границей по условию (4).

фантом. Вторая область ($\partial\Omega_{ISF}^{out}$) - поверхность контакта междоменного пространства Ω_{ISF} с оставшейся частью такого же пространства в биологическом объекте.

Данный подход позволяет распределять граничные условия для краевых задач, описывающих процессы диффузии, конвекции и распределения электрического потенциала. Применяемое условие (4) является универсальным для создания цифровых фантомов любых биологических систем, представляющих собой гетерогенную структуру, содержащую пространство между ее внутренними объектами. Представленные этапы построения структурно-функционального фантома сложного гетерогенного объекта наглядно демонстрируются на примере **фантома изолированного синапса**. В качестве Ω^{**} выбирается эллипсоид (Ω^{ellips}), размещающийся относительно всех доменов по условию (4). На примере **домена постсинапса** ($\Omega_{postsynapse}$) разделение областей границы с использованием Ω^{ellips} (Рис. 8) в соответствии с (4) будет задаваться условием:

$$\begin{aligned}\partial\Omega_{postsynapse}^{in} &= \partial(\Omega_{postsynapse} \setminus \Omega^{ellips}) \setminus \partial\Omega^{ellips} \\ \partial\Omega_{postsynapse}^{membrane} &= \partial(\Omega_{postsynapse} \cap \Omega^{ellips})\end{aligned}\quad (5)$$

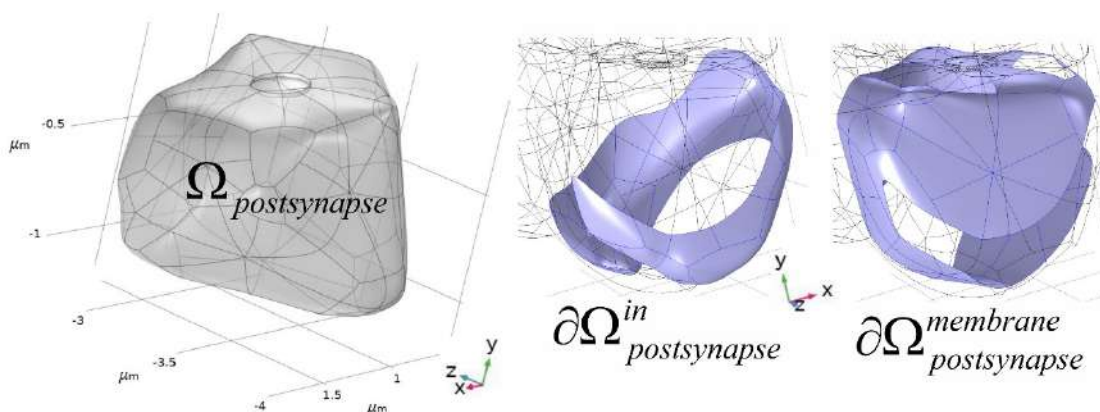


Рисунок 8 – Разделение поверхности цифрового домена постсинаптического нейрона

Область $\partial\Omega_{postsynapse}^{in}$ на поверхности домена $\Omega_{postsynapse}$ представляет собой поверхность контакта между цитоплазмой внутри домена и цитоплазмой не включенной в рассмотрение части нейрона. Область $\partial\Omega_{postsynapse}^{membrane}$ соответствует плазматической мембране нейрона.

Созданные структуры на основе 3D диаграмм Вороного могут быть масштабированы и объединены в одном фантоме в том случае, когда необходимо описать клетки ткани и входящие в них структурно-функциональные неоднородности, соответствующие клеточным органеллам (например митохондриям). Иллюстрация подобного подхода представлена для случая создания фантома локальной области паренхимы мозга, включающей домены нейронов ($\Omega_{neuron}^{I/II}$) и астроцитов ($\Omega_{astrocyte}^i$), а также локализацию доменов нейрональных митохондрий (пример - домен $\Omega_{mitochondrion}$) (Рис. 9). В качестве Ω^{**}

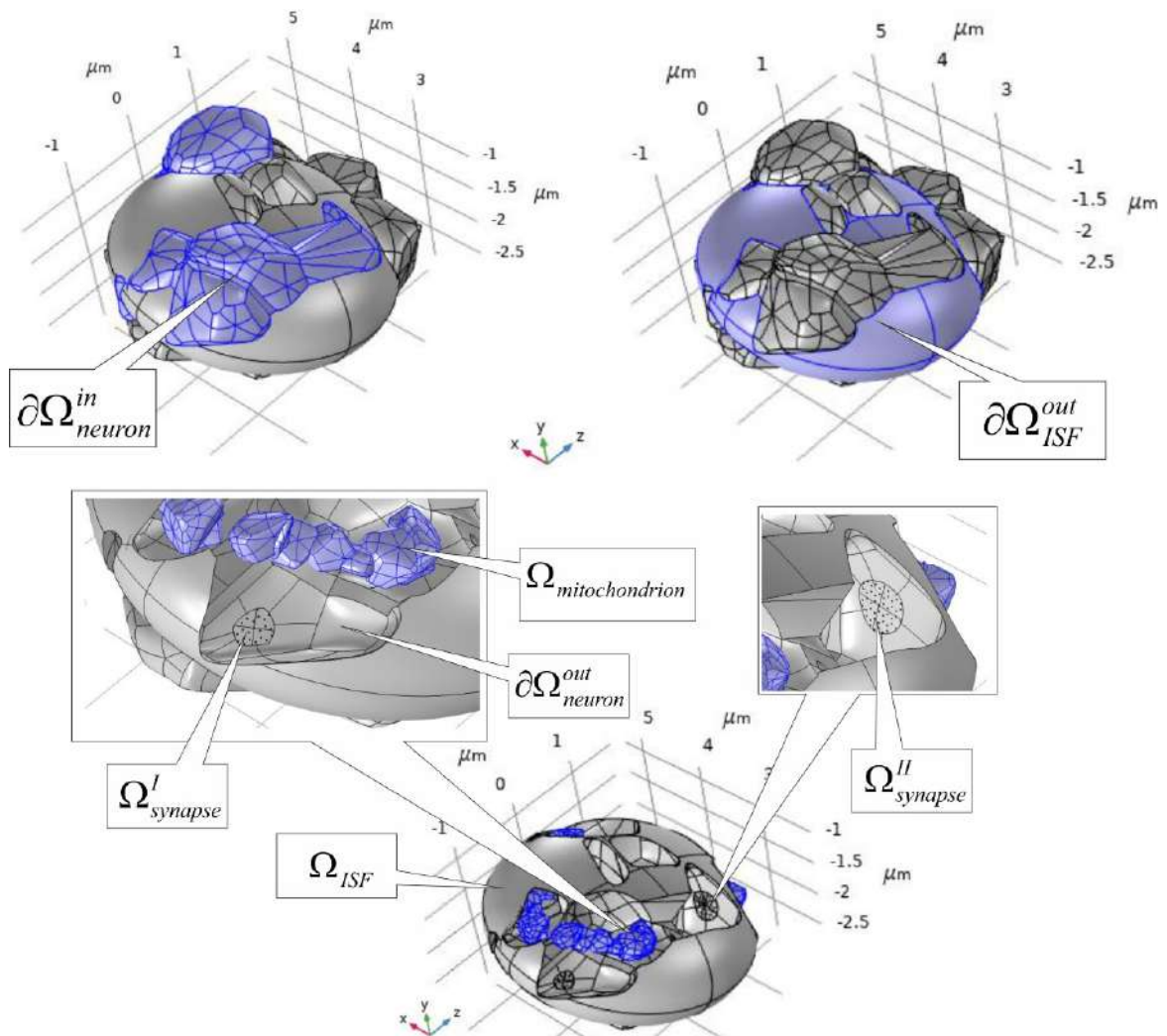


Рисунок 9 – Распределение доменов и областей их поверхностей в цифровом фантоме локальной области паренхимы мозга. Поверхность $\partial\Omega_{neuron}^{in}$ соответствует локализации, направленной внутрь тела нейрона II (Ω_{neuron}^{II}). $\partial\Omega_{neuron}^{out}$ показывает положение областей наружной мембраны нейрона II (Ω_{neuron}^{II}). $\Omega_{synapse}^{I/II}$ показывает положение синапсов I и II здесь также используется эллипсоид Ω_{ellips} , и разделение поверхностей доменов с

формированием междоменного пространства Ω_{ISF} проводится по процедуре (4). Поверхности $\partial\Omega_{neuron/astrocyte}^{in}$ и $\partial\Omega_{ISF}^{out}$ (Рис. 9) - это части общей границы фантома Ω принадлежащие поверхностям нейронов/астроцитов $(\Omega_{neuron}^{I/II}, \Omega_{astrocyte}^i)$ и эллипсоида Ω^{ellips} соответственно.

$$\begin{aligned}\partial\Omega_{neuron/astrocyte}^{i(in)} &= \partial\left(\Omega_{neuron/astrocyte}^i \setminus \Omega^{ellips}\right) \setminus \partial\Omega^{ellips} \\ \partial\Omega_{ISF}^{out} &= \partial\left(\Omega^{ellips} \setminus \bigcup_i \Omega_{neuron/astrocyte}^i\right) \setminus \left(\partial\left(\Omega^{ellips} \setminus \bigcup_i \Omega_{neuron/astrocyte}^i\right) \setminus \partial\Omega^{ellips}\right)\end{aligned}\quad (6)$$

В ряде случаев необходима еще большая детализация геометрии доменов. В частности, в работе разработан **алгоритм создания крист для внутренней митохондриальной мембраны**. На начальном этапе создается множество из выбранных непересекающихся тел ω_i^{crista} , которые размещаются внутри домена внутренней митохондриальной мембраны $(\Omega_{membrane}^{inner})$ без крист (Рис. 10). Параллельно создается вспомогательный домен $*\Omega_{membrane}^{inner}$, совпадающий по

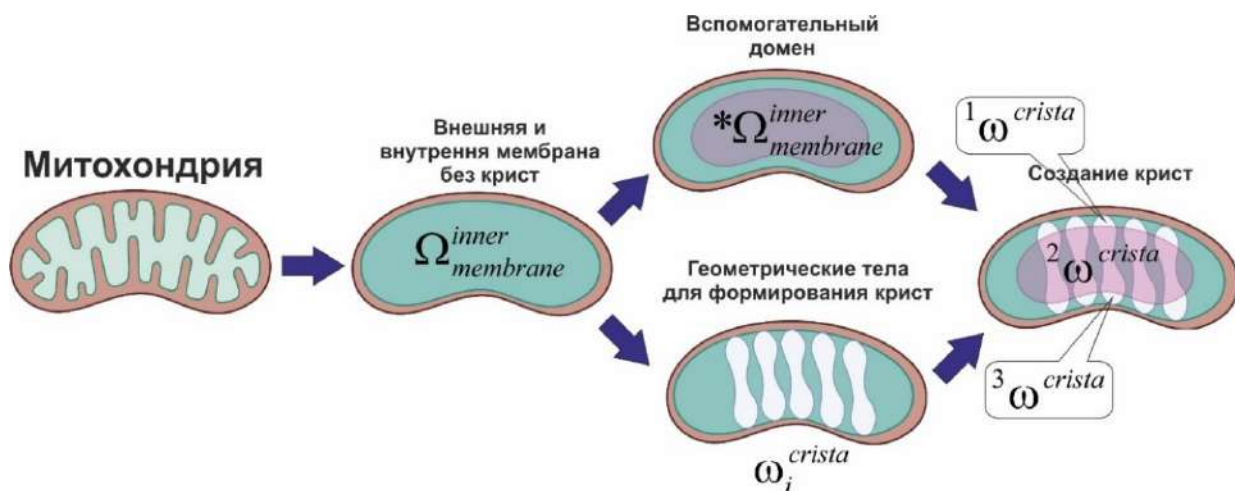


Рисунок 10 – Этапы создания крист в домене внутренней митохондриальной мембраны

форме с $\Omega_{membrane}^{inner}$, но меньший по размерам:

$$\|*\Omega_{membrane}^{inner}\| = \alpha \cdot \|\Omega_{membrane}^{inner}\|, \quad 0 < \alpha < 1; \quad (7)$$

Затем геометрические тела (ω_i^{crista}) разделяются на три части доменом $*\Omega_{membrane}^{inner}$ и после этого центральная часть $({}^2\omega^{crista})$, полученная при делении, объединяется

с одной (и только одной) из оставшихся частей (${}^1\omega^{crista}$, ${}^3\omega^{crista}$) формируя домен Ω^{crista} . Окончательно домен матрикса (Ω_{matrix}) получается в виде разности домена внутренней митохондриальной мембраны ($\Omega_{membrane}^{inner}$) и домена крист (Ω^{crista}).

Цифровые фантомы биологических объектов могут быть получены и непосредственно с помощью реконструкции по 2D изображениям. Для более точного соответствия биологическим задачам результаты реконструкции могут дополняться процедурой, соответствующей (4), а также иными необходимыми пространственными операциями. В частности, пример фантома, созданного по реконструкции двумерного изображения (Рис. 11) дополнен в части домена митохондрии процедурами для создания крист, описанными выше (Рис. 10).

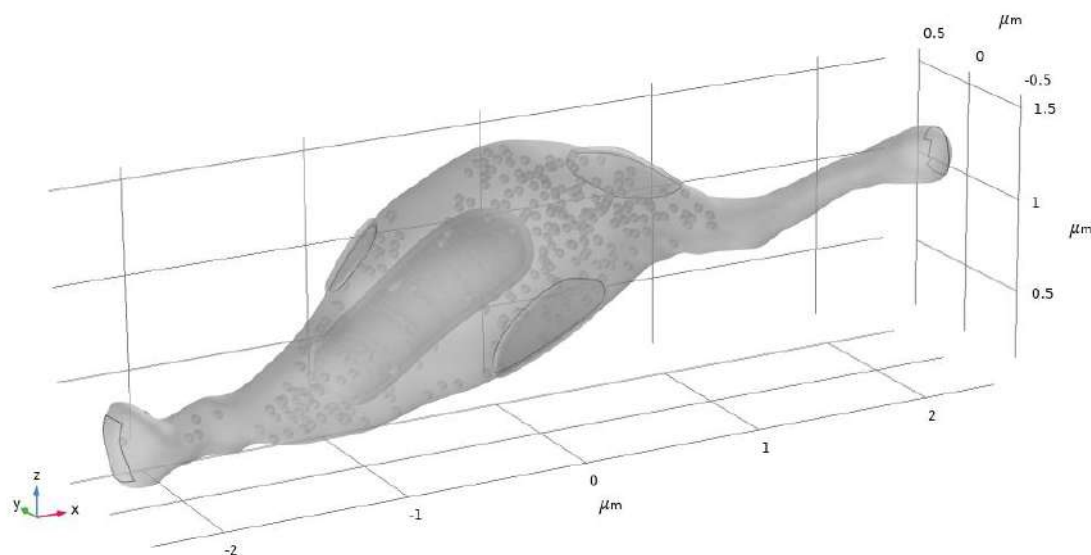


Рисунок 11 – 3D цифровой фантом варикозного расширения аксона неокортекса мыши, включающий в себя митохондрию. Расположение везикул с нейромедиатором соответствует реконструированному исходному изображению. Торцевые области содержат поверхности, экспонированные внутрь нейрона

Представленные выше алгоритмы и подходы создания структурно-функциональных фантомов биологических объектов позволяют детально определить области моделирования с учетом биологической постановки задачи, позволяя тем самым добиться соответствия в пространственной локализации физических процессов с последующей их математической формулировкой.

Глава 4 посвящена получению полей скоростей конвекции для случая структурно-функциональных фантомов реальных биологических объектов. В ходе

конвекции растворов под действием внешних сил будет формироваться поток жидкости, который характеризуется полем скоростей $\vec{u}(\vec{r}, t)$. Для того чтобы получить распределение $\vec{u}(\vec{r}, t)$ необходимо изначально выбрать подход, который наиболее оптимален с учетом биологической и физической постановкой задачи. Если диффузия метаболитов происходит в биологическом объекте, который можно описывать в приближении пористой среды, то конвекция в ней происходит в определенном пространстве для прохождения жидкости с наличием препятствий, которые этот процесс тормозят. В этом случае конвекционное поле скоростей линейно зависит от градиента давления в несжимаемой жидкости среды (p_{medium}) (закона Дарси):

$$\vec{u}(\vec{r}, t) = -\frac{\kappa_{medium}}{\mu_{medium}} \nabla p_{medium}(\vec{r}, t), \quad \nabla \cdot \vec{u}(\vec{r}, t) = 0, \quad \vec{r} \in \Omega \quad (8)$$

где κ_{medium} , μ_{medium} проницаемость и динамическая вязкость среды соответственно. Если конвекция происходит в компартменте без значительных препятствий (например, кровеносном сосуде), то для поиска $\vec{u}(\vec{r}, t)$ необходимо использовать **нестационарное уравнение Навье-Стокса** для несжимаемой жидкости:

$$\begin{aligned} \rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} &= -\nabla p + \nabla \left(\mu (|\dot{\gamma}|) (\nabla \cdot \vec{u} + (\nabla \cdot \vec{u})^T) \right); \\ \dot{\gamma} &= 2\varepsilon = \nabla \cdot \vec{u} + (\nabla \cdot \vec{u})^T, \quad |\dot{\gamma}| = \sqrt{2(\varepsilon : \varepsilon)}; \\ \nabla \cdot \vec{u} &= 0; \end{aligned} \quad (9)$$

где $\vec{u}$ скорость в системе координат, ε обозначает тензор скорости деформации, p , t , ρ обозначают давление, время и плотность жидкости соответственно. Для **Ньютоновской** жидкости ее вязкость будет величиной постоянной ($\mu(|\dot{\gamma}|) \equiv \mu$) и это условие используется для получения поля скоростей $\vec{u}(\vec{r}, t)$ в цифровых доменах локальных областей паренхимы мозга. Если вязкость зависит от напряжения сдвига, то жидкость является **не-Ньютоновской**. Эти свойства необходимо учитывать в случае моделирования течения крови. Для этого в работе используется **модель вязкости Карро**:

$$\mu(|\dot{\gamma}|) = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left[1 + (\lambda \dot{\gamma})^2 \right]^{\frac{(n-1)}{2}} \quad (10)$$

где μ_{∞} соответствует постоянной предельной величине, когда кровь можно рассматривать как Ньютоновскую жидкость, μ_0 - вязкость крови при нулевой скорости сдвига, λ - временная константа, связанная с изменением вязкости при изменении скорости сдвига, и, наконец, n представляет собой параметр модели.

В живом организме работа и состояние кровеносной системы постоянно приводит к увеличению или уменьшению скорости течения крови. Эти изменения обусловлены изменением перепада давления ($\Delta p = p_{in} - p_{out}$) между отдельными участками в кровеносных сосудах (Рис. 12). Для того чтобы смоделировать данное

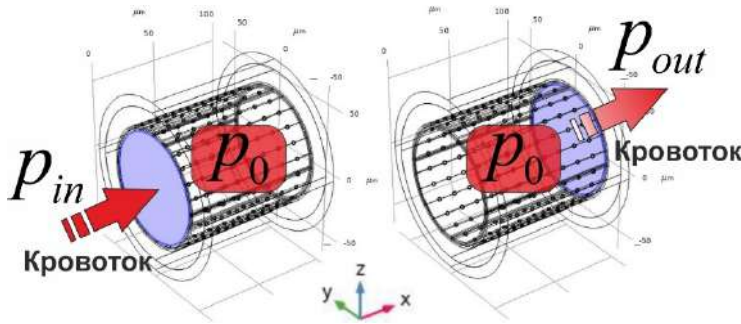


Рисунок 12 – Поверхности с указанием давления входного (p_{in}) и выходного (p_{out}) потока крови на примере малой артерии

явление, необходимо использовать ступенчатую функцию $f_{shift}^{dec/inc}(t)$, которая изменит как давление в сосуде (p_0) так и сам перепад давления (Δp). Это сформирует граничное условие для уравнения (9-10):

$$\begin{aligned} p_{in} &= (p_0 + \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_I^{S'}; f_{shift}^{dec}(t) = \begin{cases} 1, & t < t_0; \\ 1 - \delta(t), & t \geq t_0; \end{cases} \\ p_{out} &= (p_0 - \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_I^{S''}; f_{shift}^{inc}(t) = \begin{cases} 1, & t < t_0; \\ 1 + \delta(t), & t \geq t_0; \end{cases} \\ \forall t: \delta(t) &\in [0, a]; 0.5 \leq a < 1; \vec{u} = 0, \vec{r} \in \partial\Omega_I^H; \end{aligned} \quad (11)$$

В случае крупных сосудов будет характерно наличие **пульсовой временной волны**, которая возникает за счет пульсового изменения давления ($f_{pulse}(t)$) на входной и выходной поверхности доменов с конвекцией:

$$\begin{aligned} p_{in} &= p_0 + \frac{\Delta p_d^{\min} \cdot f_{pulse}(t)}{2p_{ref}}, \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}}); \\ p_{out} &= p_0 - \frac{\Delta p_d^{\min} \cdot f_{pulse}(t)}{2p_{ref}}, \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{out}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}}); \\ \vec{u} &= 0, \vec{r} \in \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}}; t \geq 0 \end{aligned} \quad (12)$$

где p_0 , $\Delta p_d^{\min}$, p_{ref} представляют собой величину давления в сосуде, минимальную разность давлений и начальное давление перед началом волны, определяемые по экспериментальным данным для данного диаметра сосуда d соответственно. Функция $f_{pulse}(t)$ имеет размерность давления и задает временные изменения на границе домена, имитируя прохождение пульсовой временной волны. При рассмотрении более мелких сосудов пульсовая волна не будет наблюдаться. В этом случае характерно стабильное течение крови с возможным переходом от низкой скорости к высокой и обратно. Граничное условие для уравнения (9-10) в этом случае имеет вид:

$$\begin{aligned} p_{in} &= p_0 \left(1 + (\alpha_d - 1) \cdot f_{shift}(t) \right) + \tilde{p}(t), \quad \vec{r} \in \left(\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}} \right) \\ p_{out} &= p_0 \left(1 + (\alpha_d - 1) \cdot f_{shift}(t) \right) - \tilde{p}(t), \quad \vec{r} \in \left(\partial\Omega_{BF}^{S_{out}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}} \right) \\ \tilde{p}(t) &= \left(\frac{\Delta p_d^{\min}}{\beta'_d} + \left(\frac{\Delta p_d^{\max}}{\beta''_d} - \frac{\Delta p_d^{\min}}{\beta'_d} \right) \cdot f_{shift}(t) \right); \\ \vec{u} &= 0, \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}}; \quad t \geq 0 \end{aligned} \quad (13)$$

В данном условии $\alpha_d, \beta'_d, \beta''_d$ - эмпирические параметры, обеспечивающие переход от одних условий течения крови в сосуде к другим, $f_{shift}(t)$ - ступенчатая функция, а $\Delta p_d^{\max}$ - максимальная разность давлений. Легко видеть, что при выполнении $f_{pulse}(t) \equiv p_{ref}$ и $f_{shift}(t) \equiv 0$, $\beta' = 2$ условия (12-13) переходят в единое условие, задающее постоянный градиент давления в рассматриваемом домене. В зависимости от диаметра и длины рассматриваемого отрезка сосуда необходимо проводить валидацию параметров условий (12-13), что в практическом плане удобно делать путем численного моделирования изолированного домена с конвекцией. Алгоритм данного процесса представлен на Рисунке 13. Для уравнения (9-10) в сочетании с условиями (11-13) получены численные решения и определена динамика изменения $\vec{u}(\vec{r}, t)$ для капилляров и малой артерии. Еще один важный пример граничных условий для задачи (9-10) состоит в возможной оценке значений давления на входных и выходных поверхностях в доменах, соответствующих разветвлённой кровеносной сети.



Рисунок 13 – Алгоритм валидации параметров граничных условий для краевой задачи уравнения Навье-Стокса в случае моделирования конвекции в цифровом домене, соответствующему люмену отрезка кровеносного сосуда

Входная поверхность кровотока на материнской ветви будет иметь давление p_{in} , а выходные поверхности кровотока сосудистого дерева будут характеризоваться значениями p_{out}^i . В общем случае форма граничного условия с использованием представленных ранее параметров для уравнения (9-10) в разветвленном участке кровеносной сети имеет вид:

$$\begin{aligned}
 p_{in} &= \alpha_d \cdot (p_0 + \beta'_d \cdot \Delta p_d \cdot f_{pulse}(t)), \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}}) \\
 p_{out}^i &= \alpha_d \cdot (p_0 - \beta_d^i \cdot \Delta p_d \cdot (1 - \delta_d^i \cdot f_{shift}(t))), \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{out}^i} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}^i}) \\
 \vec{u} &= 0, \vec{r} \in \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}}; i = 1, \dots, N; \quad t \geq 0
 \end{aligned} \tag{14}$$

где p_{out}^i , Δp_d , β_d^i , δ_d^i - выходное давление, разница давлений и эмпирические параметры в i -ой ветви при определенном диаметре d . Пример моделирования снижения течения крови в сосуде в точке бифуркации капилляра представлен на Рисунке 14. Условие (14) позволит учесть как пульсовую волну для крупных сосудов, так и смоделировать возможное падение кровотока в одной или нескольких ветвях, что соответствует условиям ишемии. Валидацию параметров граничного условия (14) следует проводить с учетом алгоритма, представленного на Рисунке 13.

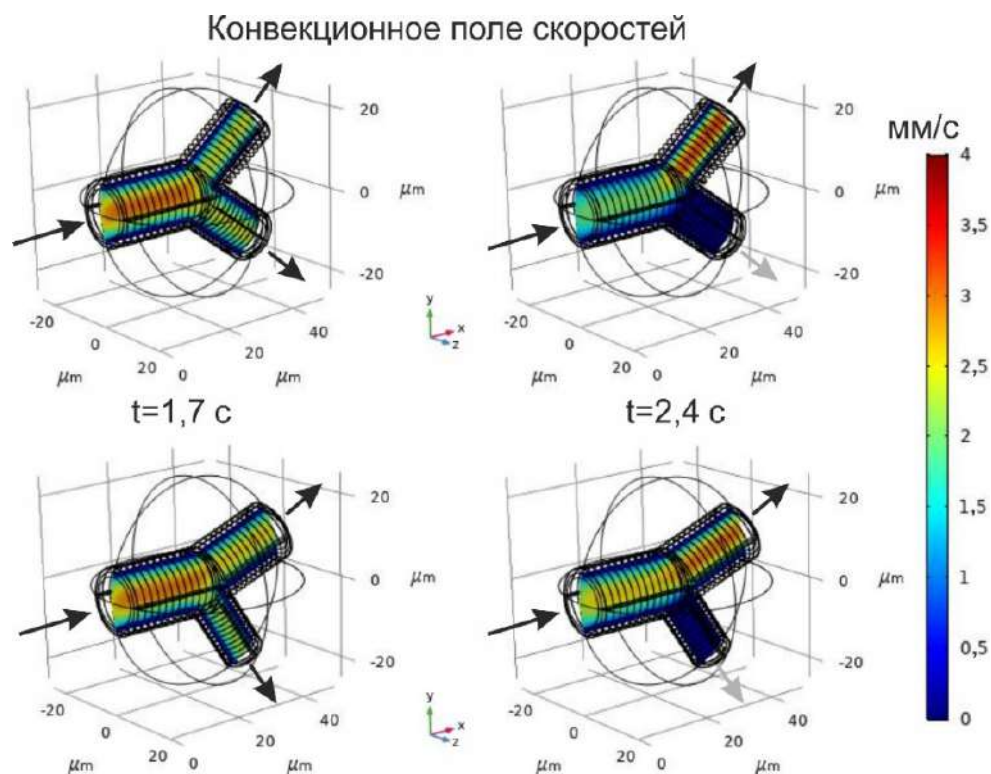


Рисунок 14 – Динамика изменения конвекционного поля скоростей течения крови при падении кровотока в дочерней ветви на примере единичной симметричной (вверху) и асимметричной (внизу) бифуркации капилляра для фантома нейроваскулярной единицы. Стрелки указывают направление течения крови

Главе 5 посвящена формулировке и решению краевых задач реакции-диффузии с конвекцией для моделирования нестационарных распределений концентрации метаболитов в биологических объектах. В контексте рассмотрения неоднородностей и барьеров в биологической системе можно выделить три основных варианта динамики пространственного распределения метаболитов (А, В и С, Рис. 15). Они способны распространяться как в цитоплазме, так и в интерстициальной жидкости, но ключевым отличием является их способность проникать через мембрану клеток. Вещество **А** способно обратимо попадать в клетку с помощью мембранного переносчика. Для вещества **В** отсутствуют какие-либо препятствия в виде мембраны или иной структуры клетки (при том, что коэффициенты диффузии могут быть разными в разных частях системы), а вещество **С** попадает в клетку необратимо. Все метаболиты участвуют в

биохимических процессах внутри клетки в составе цитоплазмы и ее органелл. Для математического описания диффузии, конвекции, метаболических процессов и влияния различных физических факторов на пространственно-временные распределения химических соединений в системе необходимо использовать уравнение в частных производных, включающее в явном виде слагаемые, описывающие данные процессы. Физические и химические неоднородности системы будут

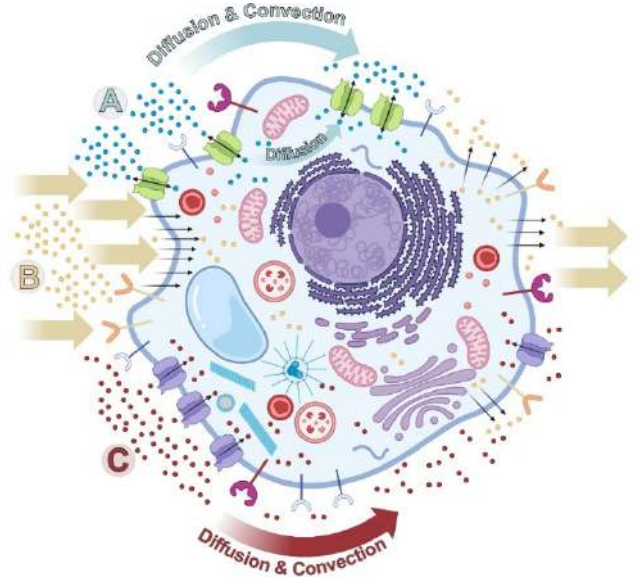


Рисунок 15 – Схема конвекции и реакции-диффузии метаболитов в живой клетке

включаться как в само уравнение, так и в сопутствующие ему начальные и граничные условия.

Краевая задача для системы уравнений реакции-диффузии с конвекцией в случае N метаболитов формулируется следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t)) - \vec{u}(\vec{r}, t) \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) + f_i(\vec{X}(\vec{r}, t), \vec{\alpha}(\vec{r}, t), \nabla \vec{\alpha}(\vec{r}, t)) + \Phi_i(\vec{r}, t); \\ X_i(\vec{r}, t)|_{t=0} &= X_i^0(\vec{r}), \quad \vec{r} \in \Omega; \\ \delta_{ks} \frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial n_{\vec{r}}} + \delta_{qs} b_i \cdot X_i(\vec{r}, t) &= g_i^s(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega; \\ \vec{X}(\vec{r}, t) &= \{X_i(\vec{r}, t)\}_{i=1}^N; \quad \vec{\alpha}(\vec{r}, t) = \{\alpha_j(\vec{r}, t)\}_{j=1}^M; \quad i=1, \dots, N \quad j=1, \dots, M \end{aligned} \quad (15)$$

где $X_i^0(\vec{r})$, $g_i^s(\vec{r}, t)$, $\alpha_j(\vec{r}, t)$ представляют собой начальные значения, граничные условия и набор используемых параметров соответственно.

Первое слагаемое в правой части уравнения (15) описывает диффузию i-ого метаболита (X_i) с использованием тензора диффузии $\mathbf{D}_i$. Элементы тензора представляют собой произведение усредненного коэффициента диффузии (D_i) на матрицу (n=3) с безразмерными элементами, характеризующими анизотропию среды. Второе слагаемое описывает влияние конвекции на изменение

концентрации метаболита путем учета пространственного распределения поля скоростей $\vec{u}(\vec{r}, t)$. Третье слагаемое обобщает в себе потоки превращения метаболитов, катализируемые ферментами, процессы поглощения метаболита средой, описываемые с помощью закона действующих масс, компонент, связанный с градиентом потенциала электрического поля, если существует постановка задачи, определяющая конвекцию и диффузию заряженного соединения. $\Phi_i(\vec{r}, t)$ в принципе описывает возможные дополнительные стохастические процессы, которые могут проявляться в различных областях фантома.

Если не оговаривается особенность распределения содержания и активности белка, то во многих случаях можно использовать метаболические потоки, полученные в рамках кинетического подхода. В ряде случаев, когда число молекул фермента внутри или на поверхности компартмента невелико (например, в случае АТФ синтазы на внутренней митохондриальной мембране, или рецепторы на постсинаптической мембране), особую роль начинает играть оценка каталитических способностей индивидуальной молекулы белка. Её можно получить с помощью подхода «белок-программа». Суть его заключается в том, что активность молекулы белка программируется в виде алгоритма, описывающего процесс каталитического цикла.

В том случае, когда у диффундирующего метаболита есть электрический заряд и диффузия происходит в доменах, в которых существует электрическое поле, краевая задача (15) должна быть дополнена **краевой задачей для уравнения Пуассона**, которая определит величину потенциала электрического поля в рассматриваемой системе.

Для численного решения задачи (15) необходимо задание граничных условий. В определенных областях границы фантома может быть зафиксирована либо концентрация метаболита (условие первого рода), либо градиент концентрации (условие второго рода):

$$X_i(\vec{r}, t) = (b_i)^{-1} g_i^s(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega_q; \quad i = 1, \dots, N \quad \text{Условие первого рода} \quad (16)$$

$$\frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial n_{\vec{r}}} = g_i^s(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega_k; \quad i = 1, \dots, N \quad \text{Условие второго рода} \quad (17)$$

$n_{\vec{r}}$ - вектор нормали к рассматриваемой поверхности. Критерием для выбора между (16) и (17) для какой-либо области будет особенность биологической постановки задачи и структура, формирующая домены фантома.

Если в фантоме биологического объекта существует домен, в котором присутствует выделенный конвекционный поток, характеризующийся значительным векторным полем скоростей $\vec{u}(\vec{r}, t)$ и вносящий среднее значение концентрации X_i^{base} , то условие (17) следует записывать в виде *условия Данквертца* (Danckwerts flux):

$$\vec{n} \cdot (-\mathbf{D} \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) + \vec{u}(\vec{r}, t) \cdot X_i(\vec{r}, t)) = \vec{n} \cdot (\vec{u}(\vec{r}, t) \cdot X_i^{base}); \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{flow domain}^{in} \quad (18)$$

Условие (18) в рассматриваемом домене будет в большинстве случаев также сопровождаться условием на отток метаболита из моделируемой области за счет конвекции:

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t)) = 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{flow domain}^{out} \quad (19)$$

Если область границы соединяет фантом с некоторой внешней частью более крупного биологического объекта, то на ней может быть задано *условие внешней конвекции*. Оно определяет поток, предполагая, что концентрация диффундирующего метаболита выравнивается на некотором расстоянии Δr от границы до фиксированного значения X_i^{base} :

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) - \vec{u} \cdot X_i(\vec{r}, t)) = \frac{D_i}{\Delta r} (X_i^{base} - X_i(\vec{r}, t)); \quad \vec{r} \in \partial\Omega^{out} \quad (20)$$

Сформулированные граничные условия позволяют описывать неоднородность физико-химических процессов, локализованных на областях внешней границы фантома. В том случае, когда подобная неоднородность локализуется на внутренней поверхности, принадлежащей домену, входящему в фантом, то в краевой задаче (15) она будет формализована в виде *функции разрыва потока*.

Для анализа динамики пространственных распределений концентрации метаболитов выполнено численное решение задачи (15) в разработанных структурно-функциональных фантомах биологических объектов. Для этой цели созданы в доменах расчетные сетки. Число элементов в сетках, применявшихся в работе, варьировалось от $1,1 \times 10^5$ до $10,4 \times 10^6$ в зависимости от рассматриваемой задачи. Получение решения осуществлялось с использованием *метода конечных элементов* в программном пакете COMSOL Multiphysics® версии 5.5 и 6.1.

Базируясь на свойствах однородности/неоднородности, а также геометрии объектов используемых для построения фантомов предложена классификация краевых задач для уравнения реакции-диффузии с конвекцией (H/H Classification - сокращение от Homogeneity/Heterogeneity) (Табл.1). Если для какого-либо фантома отсутствует внутренняя структурная неоднородность, формирующая границу, то постановка краевой задачи для фантома Ω будет относиться к Классу I. Если же подобная неоднородность существует, то модели будут относиться к Классу II. Фактически Класс II представляет собой ситуацию, при которой один или несколько доменов в составе фантома просто удаляются, при этом формируя часть границы, окружающей образовавшуюся лакуну.

Таблица 1 - Классификация краевых задач для уравнения реакции-диффузии с конвекцией на основе однородности областей фантома для моделирования

Класс	Подкласс	Под подкласс	Тип состояния области	
			Граница ($\partial\Omega$)	Область диффузии (Λ)
I	1	1	Однородная (1)	Однородная (1)
	1	2		Неоднородная (2)
	2	1	Неоднородная (2)	Однородная (1)
	2	2		Неоднородная (2)
II	1	1	Однородная (1)	Однородная (1)
	1	2		Неоднородная (2)
	2	1	Неоднородная (2)	Однородная (1)
	2	2		Неоднородная (2)

Суть предложенного подхода заключается в систематизации процесса построения области моделирования с учетом формулировки краевой задачи и того

подхода, который будет удобен исследователю для формирования единого языка, описывающего практические задачи.

В **Главе 6 разбирается влияние пространственного полиморфизма структурно-функциональных неоднородностей и барьеров в биологических объектах на формирование пространственных градиентов концентрации метаболитов.** В качестве первого примера приводится моделирование изменений пространственно-временных **распределений концентраций глюкозы в фантомах нейроваскулярной единицы.** Ключевой особенностью данной модели является сложная многоуровневая структура барьеров для диффундирующего метаболита (пример вещества **A**, Рис. 15), которая представлена в виде распределения активности мембранных переносчиков. Для каждого подобного транспортера уравнение скорости представляет собой типичную гиперболическую функцию с максимальной скоростью ($V_{\max}^k$) и сродством (K_m^k). Суперпозиция активностей определяется следующим выражением:

$$\begin{aligned} -\vec{n} \cdot \left(\vec{J} + \vec{u} \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{\partial\Omega_E^{H^{inner}} / \partial\Omega_E^{H^{outer}} / \partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \Big|_{\vec{r} \in S_{end-feet}}} &= \sum_k \frac{f_{GLUT(k)}(\vec{r}) \cdot V_{\max}^k \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m^k + X_{Glc}(\vec{r}, t)}, \\ -\vec{n} \cdot \left[\left(\vec{J} + \vec{u} \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}} - \left(\vec{J} + \vec{u} \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{\partial\Omega_{BL}^{H^{outer}}} \right] &= 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \setminus S_{end-feet} \end{aligned} \quad (21)$$

Функция $f_{GLUT(k)}(\vec{r})$ в (21) описывает пространственное распределение переносчиков глюкозы (GLUTs, как правило изофермент 1) в поверхностях доменов соответствующих мембранам биологических структур. Она определена на внутренней ($\partial\Omega_E^{H^{inner}}$) и внешней ($\partial\Omega_E^{H^{outer}}$) поверхностях эндотелия и на внутренней поверхности паренхимы ($\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$). В первом и во втором случае выражение (21) соответствует транспорту в мембранах эндотелиоцитов, а в третьем – переносу глюкозы в мембранах окончаний (end-feet) астроцитов. В соответствии с этим правая часть (21) примет вид:

$$\sum_k \frac{f_{GLUT(k)}(\vec{r}) \cdot V_{\max}^k \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m^k + X_{Glc}(\vec{r}, t)} = \frac{N_{GLUT1}^{\partial\Omega_E^{H^{inner}} / \partial\Omega_E^{H^{outer}} / \partial\Omega_{II}^{H^{inner}}} \cdot k_{cat}^1 \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t)}{N_A \cdot (K_m^1 + X_{Glc}(\vec{r}, t))} \quad (22)$$

где $N_{GLUT1}^{\partial\Omega_E^{H^{inner}}/\partial\Omega_E^{H^{outer}}/\partial\Omega_H^{H^{inner}}}$ - число переносчиков на мкм^2 ; k_{cat}^1 - число оборотов GLUT и N_A - число Авогадро. Для того чтобы оценивать плотность контактов астроцитов используется параметр отношения площади end-feet ($S_{end-feet}$) к общей площади поверхности домена (S_{total}): $\delta_{end-feet} = \frac{S_{end-feet}}{S_{total}} \cdot 100\%$ (Рис. 16).

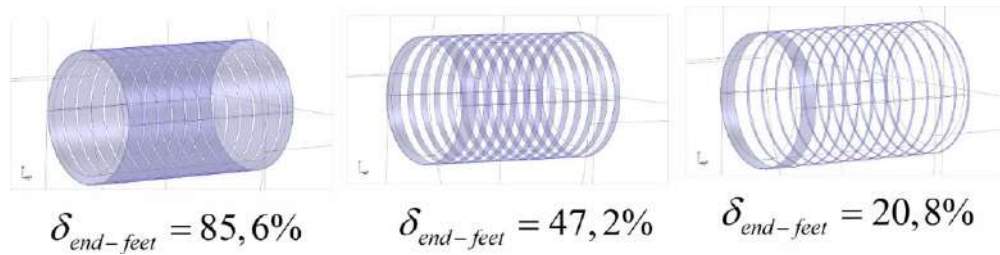


Рисунок 16 – Примеры плотности контактов end-feet астроцитов.

Результаты моделирования показывают (Рис. 17), что уменьшение плотности контактов окончаний астроцитов, прилегающих к базальной мембране, увеличивает амплитуду градиента глюкозы, формирующегося вблизи стенки сосуда при изменении гемодинамики.

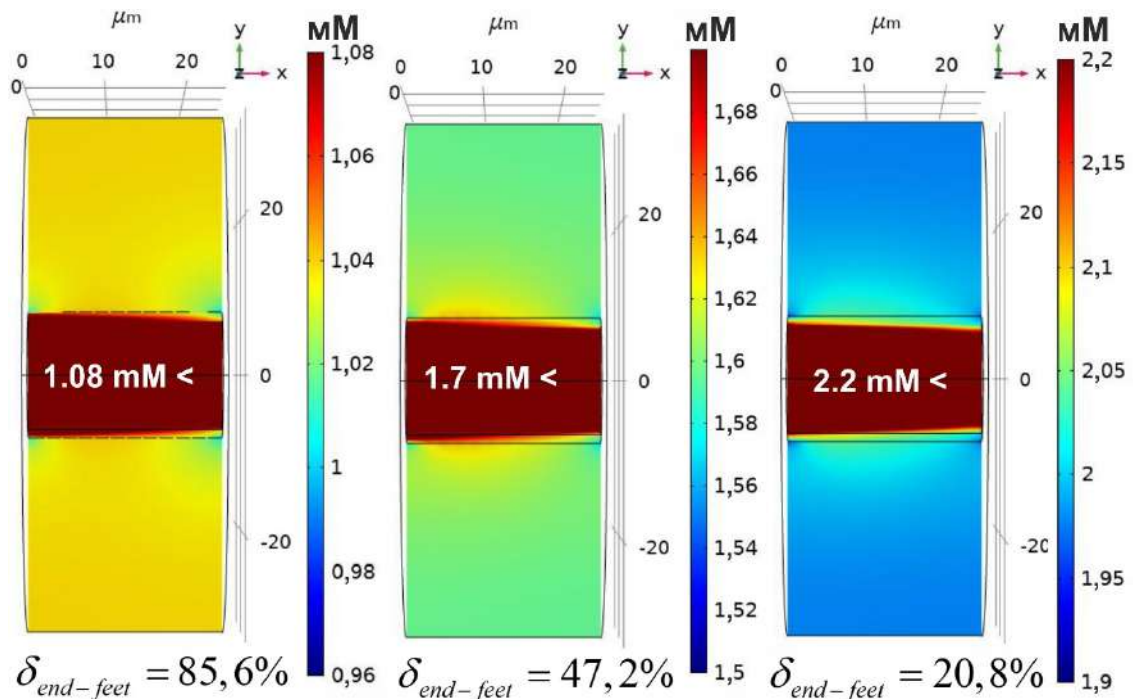


Рисунок 17 – Паттерны градиента концентрации глюкозы в фантоме нейроваскулярной единицы в момент времени $t=2,5$ с от начала наблюдения и разных значениях площади контактов астроцитов $\delta_{end-feet}$ при амплитуде скорости кровотока равной $0,378 \text{ мм/с}$

Следующий пример связан с моделированием **распределения концентрации оксида азота (NO) в стенке малой артерии**. В данном случае имеет место формирование барьеров исключительно в виде изменения физико-химических свойств доменов и их поверхностей (пример вещества **В**, Рис. 15). Данный радикал синтезируется клеточным ферментом - NO синтазой (NOS) посредством реакции, которая преобразует L-аргинин и кислород в цитруллин и NO. Для моделирования распределения данного радикала используется структурно-функциональный фантом малой артерии, представленный на Рисунке 3. Экспериментально доказано, что активность эндотелиального изофермента (eNOS) зависит от напряжения сдвига, а поглощение средой хорошо описывается кинетическими константами первого и второго порядка. С учетом данных предположений третье слагаемое в задаче (15) примет вид:

$$f_{con}(X_{NO}(\vec{r}, t), \vec{r}) = \begin{cases} -\left(k_{tissue} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t) + k_{ablum} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t)^2\right), \vec{r} \in \Omega \setminus (\Omega_{BF} \cup \Omega_{EN}); \\ -\left(k_{HB} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t) + k_{ablum} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t)^2\right), \vec{r} \in \Omega_{BF}; \\ \alpha_{eNOS} \cdot J_{ref}^{NO} \cdot \frac{f_{shear\ stress}(t)}{\tau_{ref}} - k_{tissue} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t), \vec{r} \in \Omega_{EN}; \end{cases} \quad (23)$$

Как было подчеркнуто в Главе 4, теоретический анализ градиентов метаболитов в стенке сосуда можно проводить на двух вариантах конвекционных полей в кровотоке (домены Ω_{BF} и Ω_{ESG}). Один полученный вариант $\vec{u}(\vec{r}, t)$ представляет распределение для **минимальной средней скорости** кровотока, в то время как другой соответствует **максимальной средней скорости** кровотока для указанного диаметра сосуда. Результаты моделирования для низкой *пористости внутренней эластической мембраны (низкая IEL фенистрации)* и различной *вязкости гликокаликса (диффузионная проницаемость ESG(%), $D_{NO}^{ESG_{0,1/0.5/1.0}}$)* представлены на Рисунке 18.

Теоретический анализ распределений концентрации показывает, что не только активность eNOS, но также диффузионные свойства IEL, ESG и скорость потока крови имеют существенное влияние на градиенты концентрации NO в стенке

сосуда. Более высокая проницаемость IEL и более низкая проницаемость ESG необходимы для формирования значительного градиента концентрации NO при той же активности eNOS.

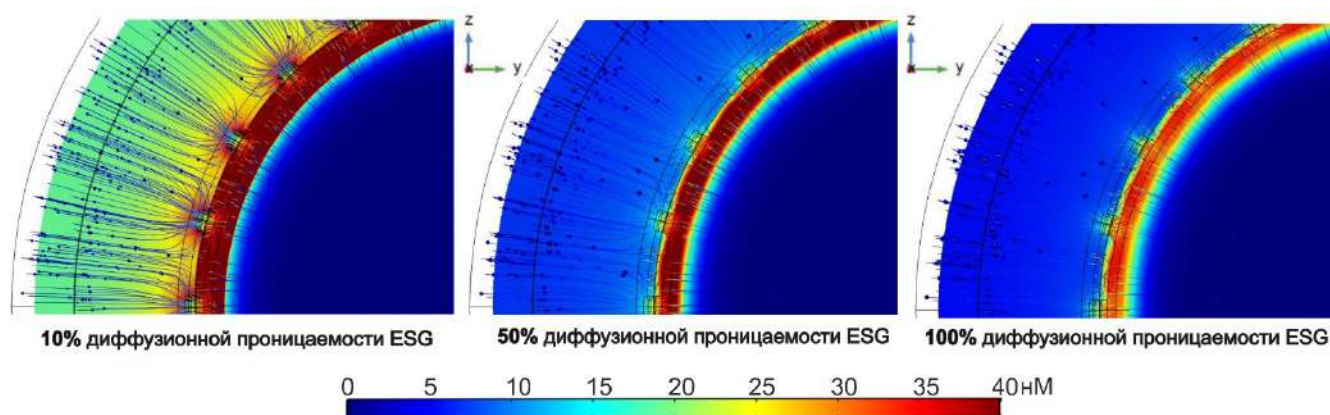


Рисунок 18 – Паттерны градиента концентрации NO в кровотоке и стенке кровеносного сосуда цифрового фантома (Рис. 3) при низкой скорости кровотока и низкой фенистрации IEL. Параметры активности eNOS и D_i для (23) и (15) в домене гликокаликса (Ω_{ESG} , ESG) принимают значения $\alpha_{eNOS} = 1$ и $D_{NO}^{ESG_{0.1}} = 3,3 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ (10%), $D_{NO}^{ESG_{0.5}} = 1,65 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ (50%), $D_{NO}^{ESG_{1.0}} = 3,3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ (100%) соответственно

В следующем разделе рассматривается применение метода ДПСИ для описания **градиентов метаболитов вблизи локальной части сети кровеносных сосудов**. На примере фантома пиальных сосудов крысы показано, что при условии достаточной временной стабильности амплитуды и вида распределения концентрации глюкозы во времени вазодилатация артериол приводит к возрастанию амплитуды содержания данного соединения в домене пространства диффузии.

В случае рассмотрении распределений двух или нескольких метаболитов довольно часто возникает ситуация, где осуществляется последовательная постановка физической задачи, в которой события формируют физико-химические свойства области диффузии и границ фантома. Данный процесс представляет собой отдельный алгоритм подбора условий и параметров с последующей поэтапной модификацией пространства диффузии и границы. Отличие от диффузии нескольких метаболитов, взаимно изменяющих свойства среды и/или взаимодействующие друг с другом в данном случае, заключается в том, что происходит не только изменение динамических свойств среды, но и модификация

структуры геометрической области доменов, а возможно и формирование новых доменов в фантоме.

На основе теоретического анализа в фантоме пиальной оболочки крысы установлено, что формирование низкоамплитудных пространственно-временных распределений концентрации NO в минутном диапазоне приводит к существенному ($\geq 2,5$ раза) увеличению области с повышенным содержанием кислорода вблизи кровеносных сосудов. Моделирование окклюзии и последующей реоксигенации локальной области паренхимы мозга с использованием метода ДПСИ показывает, что индукции продукция H_2O_2 избытком глутамата существенно снижается в присутствии аминокислоты глицин по сравнению с контролем. Результаты моделирования непосредственно подтверждают протекторное действие глицина на патобиохимические процессы в нервной ткани, индуцированные глутаматной эксайтотоксичностью.

Моделирование распределений ключевых метаболитов вблизи кровеносных сосудов с помощью метода ДПСИ можно масштабировать на более разветвленные участки кровеносной системы вплоть до моделирования в фантоме целого органа. Далее в Главе приводится теоретический анализ пространственных распределений глюкозы и кислорода на примере формирования градиентов в головном мозге крысы, включающем артериальное дерево (Рис. 19). Для расчета концентрация метаболита вблизи сосудов объём мозга разбивается на многогранники (триангуляции Делоне), рёбрами которых являются отрезки сосудистой сети. При этом сосуды представляются в виде объединения некоторого количества элементарных сферических источников ξ_j . В области рассматриваемых многогранников методом Монте-Карло генерировался массив из 10^4



Рисунок 19 – Модель артериального дерева мозга крысы с минимальным радиусом сосудов 8 мкм

точек, концентрация в каждой из которых рассчитывается согласно методу ДПСИ. Полученные распределения содержания глюкозы и кислорода являются

асимметричными и указывают на то, что в норме большая часть паренхимы находится при сниженных значениях данных метаболитов (Рис. 20).

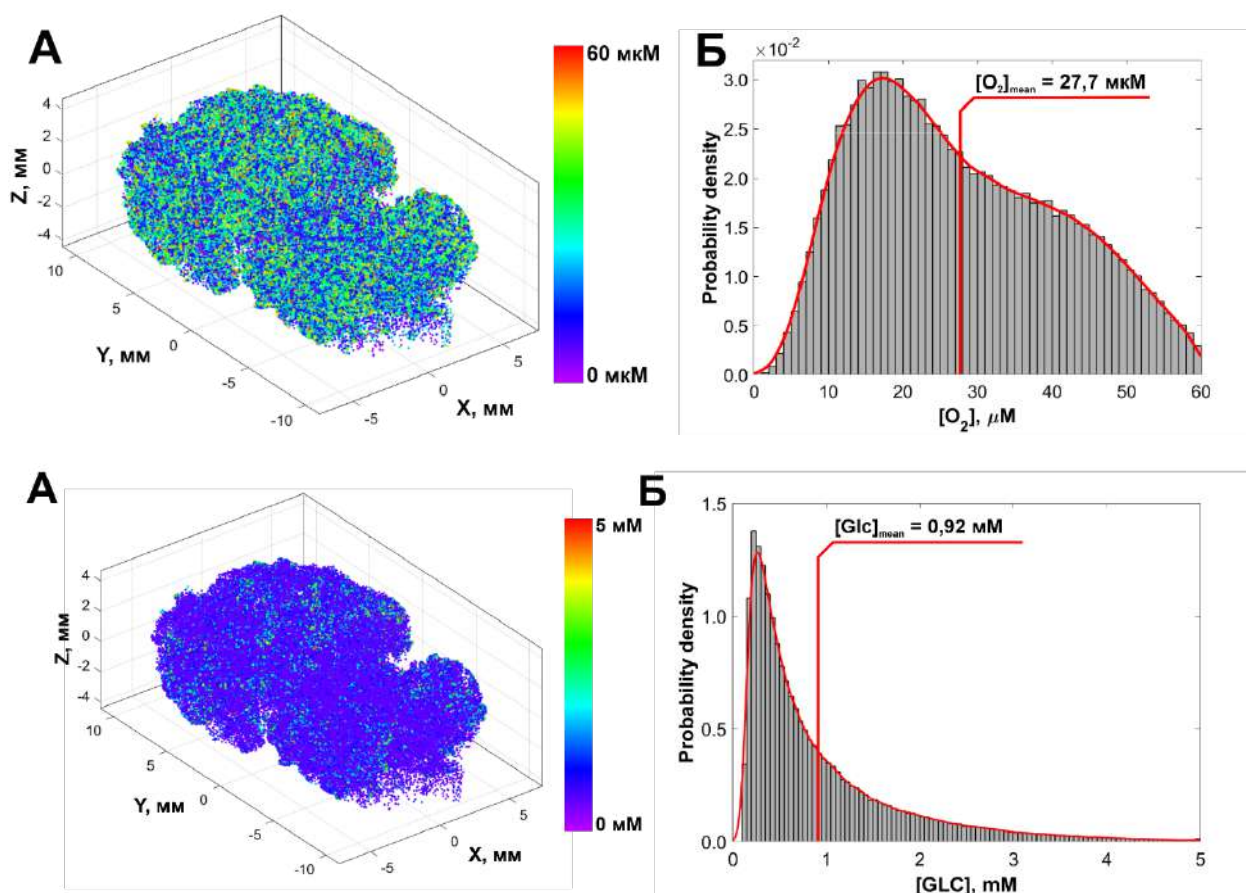


Рисунок 20 – Распределение концентрации кислорода (**верхний блок**) и глюкозы (**нижний блок**) вблизи кровеностных сосудов. (А) Среднее значение концентрации кислорода и глюкозы в каждом симлексе триангуляции Делоне. (Б) Интегральное распределение кислорода и глюкозы во всём объёме мозга крысы

В приведенных выше примерах в силу особенностей метода ДПСИ конвекционное поле в постановке задачи (15) не учитывалось. Тем не менее для примера единичной бифуркации, представленной на Рисунке 5, с учетом условия (14) и конвекционного поля $\vec{u}(\vec{r}, t)$ в домене паренхимы можно получить распределение концентрации метаболита в локальной области. Несмотря на чувствительное падение конвекционного потока (Рис. 14), значение концентрации глюкозы в условиях невысокого потребления тканями не претерпевает заметного снижения в кровотоке (домены $\Omega_{I/ESG}^{symm/asymm}$), что в конечном итоге отражается и на стабильности уровня глюкозы в эндотелии, базальной мембране и паренхиме

(домены $\Omega_{E/BL/II}^{symm/asymm}$). Данное обстоятельство отражает тот физиологический факт, что чувствительное снижение концентрации глюкозы в кровотоке в обычных условиях происходит на длительных (часовых) промежутках времени и не должно кардинально изменяться в зависимости от типа бифуркации. В то же время при постановке задачи с использованием метода ДПСИ можно рассмотреть предельный случай, когда изменение гемодинамики в дочерней ветви приводит к значительному падению содержания глюкозы (нулевое граничное условий (16) в задаче (15)). В случае симметричного ветвления падение уровня глюкозы от начального значения, наблюдаемого до предполагаемой окклюзии, составляет 41%. В то же время при ассиметричной бифуркации подобное уменьшение составляет лишь 22%.

В следующем разделе проводится математическое моделирование **влияния кластеризации рецепторов на постсинаптической мембране на физиологические функции** на примере глицинэргического синапса. В качестве Ω используется фантом, представленный на Рисунке 8. Экспериментально доказано, что локализация **глициновых рецепторов (GlyR)** на постсинаптической мембране (Рис. 21) обнаруживается лишь в узлах сетки, образованной тримерами

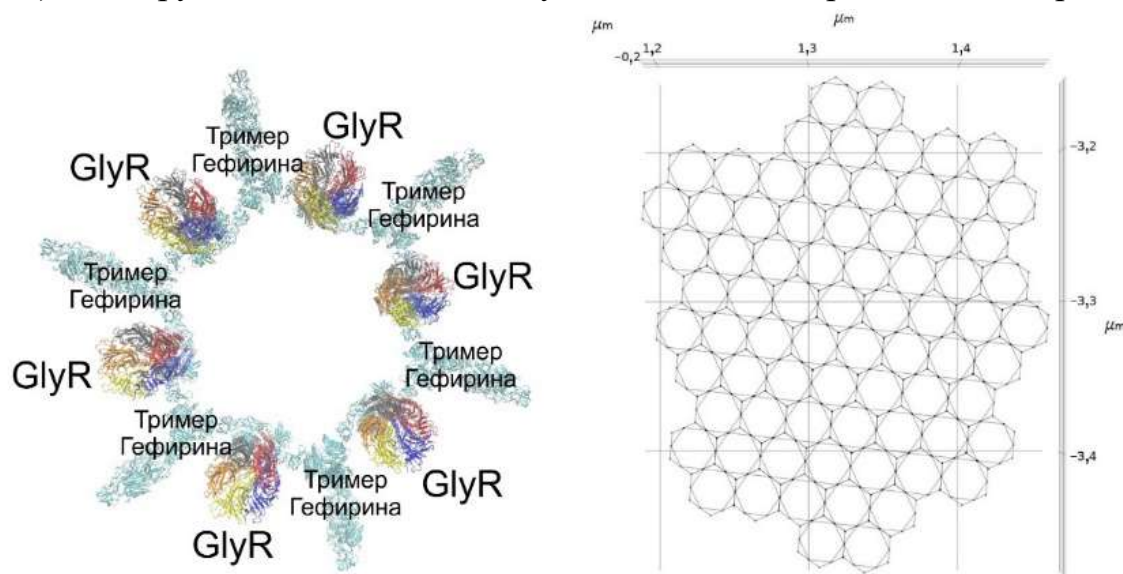


Рисунок 21 – Единый комплекс из шести тримеров по рентгеновской кристаллографической структуре G-домена (PDB ID: 1IHC) и E-домена (PDB ID: 2FTS) с учетом локализации GlyR (PDB ID: 6UBS), соединенных в шестиугольной клетке (**слева**). Расширенная формализованная решетка пространственной позиции гепирин и контактов рецептов (**справа**)

структурного белка гепирин. При этом возможное размещение GlyR может быть

различным как по плотности, так и по локализации (Рис. 22). Таким образом формулировка условий (16) и (17) для рассматриваемого фантома примет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 X_{Cl^-}(\vec{r}, t) \Big|_{t=t_0} &= X_{Cl^-}^0; \quad X_{Cl^-}(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial\Omega_{in}} = X_{Cl^-}^{in}; \\
 -(\vec{n}, \vec{J}_{Cl^-}(\vec{r}, t)) &= \begin{cases} J_{GlyR} f(t), \vec{r} \in \partial\Omega_{GlyR}; \\ -J_{KCC2}(X_{Cl^-}(\vec{r}, t)), \vec{r} \in \partial\Omega_{membrane}; \\ 0, \vec{r} \in \partial\Omega \setminus (\partial\Omega_{membrane} \cup \partial\Omega_{GlyR} \cup \partial\Omega_{in}); \end{cases}
 \end{aligned} \tag{24}$$

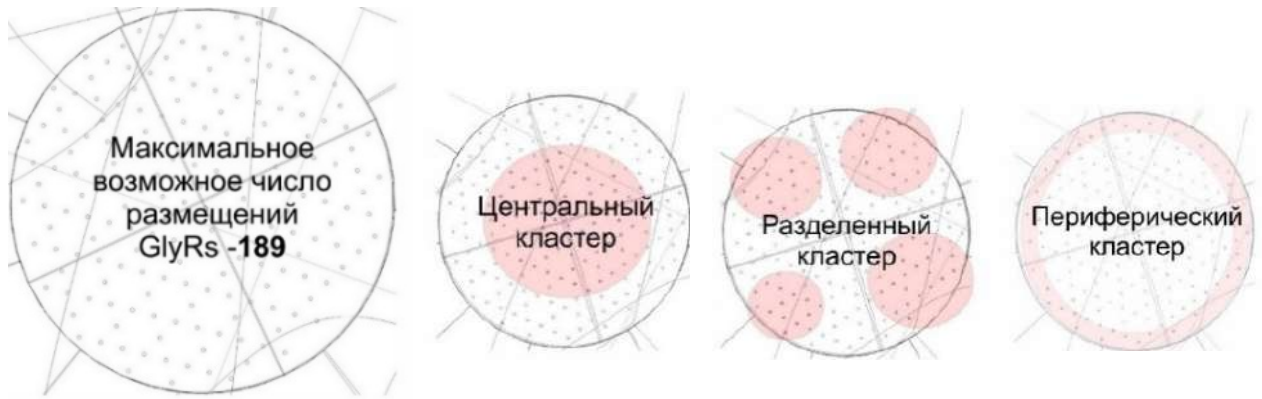


Рисунок 22 – Типы рассматриваемых кластеров GlyR

Различия в значениях потоков в областях границы домена обусловлены активностью рецепторов и переносчика KCC2:

$$J_{KCC2} = \frac{V_{max}^{KCC2} \cdot c_{KCC2} \cdot X_{Cl^-}(\vec{r}, t)}{(K_{max}^{KCC2} + X_{Cl^-}(\vec{r}, t))}; \quad J_{GlyR} = \frac{I_{GlyR}}{|q_{Cl^-}| N_A \pi r_{vestibule}^2}; \tag{25}$$

Характеристики токов, возникающих при открытии хлорного канала GlyR, были подробнейшим образом смоделированы в рамках модели изолированного рецептора с использованием Броуновской динамики и решения уравнения Ланжевена. Профиль мембранного потенциала был получен с использованием решения **краевой задачей для уравнения Пуассона**. При этом сама начальная величина потенциала на постсинаптической мембране может соответствовать различным физиологическим состояниям нейрона: потенциал покоя (-70 мВ), деполяризованное (-55 мВ) и гиперполяризованное состояние (-89 мВ). Как и следует из устойчивой емкости нейрона по градиенту ионов один выброс не приводит к существенному изменению среднего значения концентрации ионов

хлора (Рис. 23). При деполяризованном состоянии нейрона активация всех GlyR в центральном кластере приводит к восстановлению мембранного потенциала до потенциала покоя (-70 мВ) (Рис. 24).

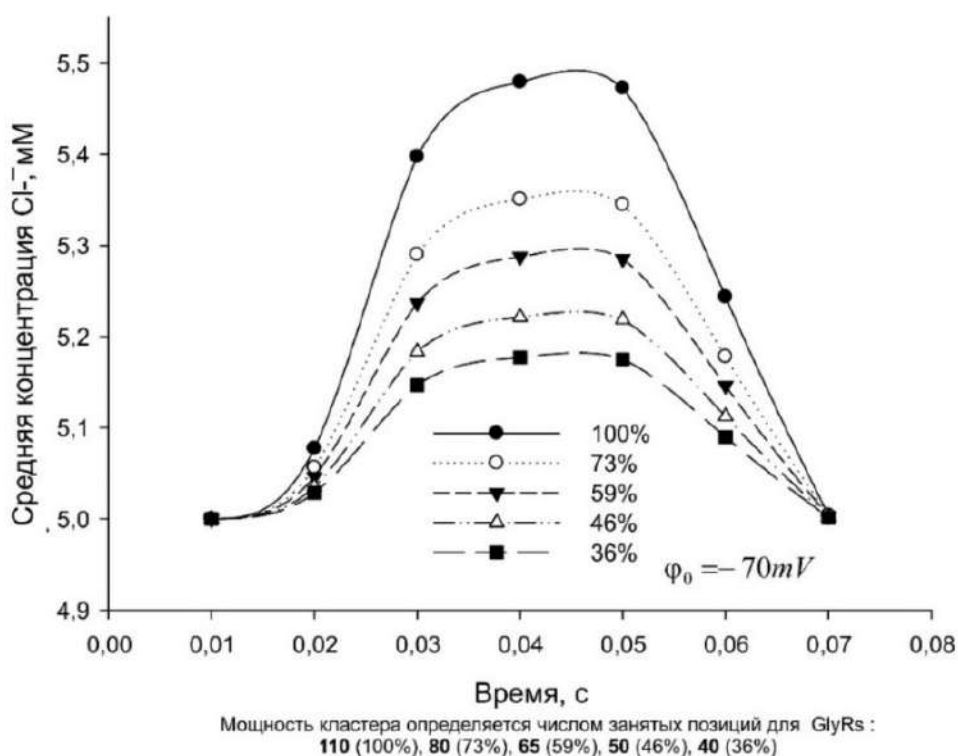


Рисунок 23 – Временная зависимость средней концентрации Cl^- в нейроне. Представленный результат был получен при $\varphi_0 = -70$ мВ и центральном кластере. Кривые соответствуют различному количеству рецепторов на мембране

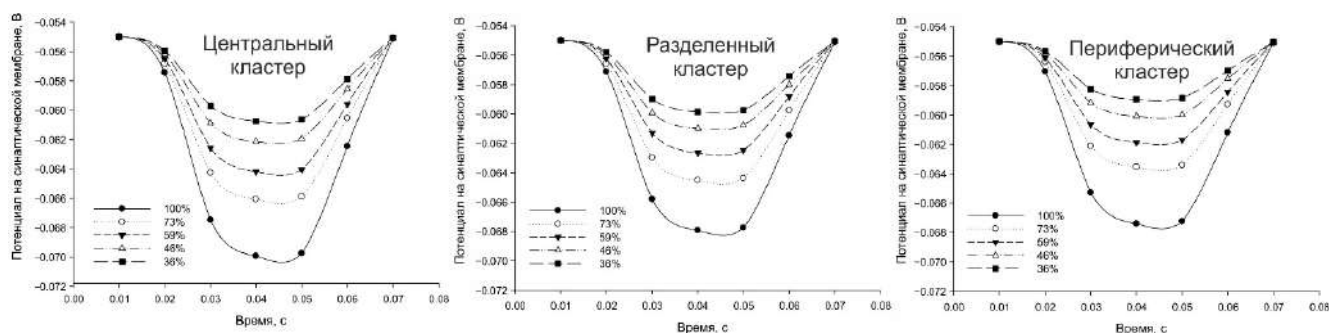


Рисунок 24 – Временная зависимость гиперполяризации синаптической мембраны (потенциал, В) по ингибиторному постсинаптическому потенциалу (IPSP) от активации GlyRs. Мощность кластера определяется числом присутствующих в них GlyR: **110**(100%), **80** (73%), **65**(59%), **50**(46%), **40**(36%). Данные представлены по трем типам кластера для деполяризованного нейрона $\varphi_0 = -55$ мВ

Важно отметить, что тип кластера оказывает влияние на восстановление мембранного потенциала. Например, разделенные или периферический кластер не позволяют реполяризовать мембрану нейрона даже при максимальной мощности кластера. Наиболее существенная разница в распределении градиента наблюдается

между центральным типом и другими типами кластеров (Рис. 25). Изменения потенциала модифицировали форму ионного градиента, а локализация максимальной концентрации Cl^- вблизи синаптической мембраны зависела от реполяризации.

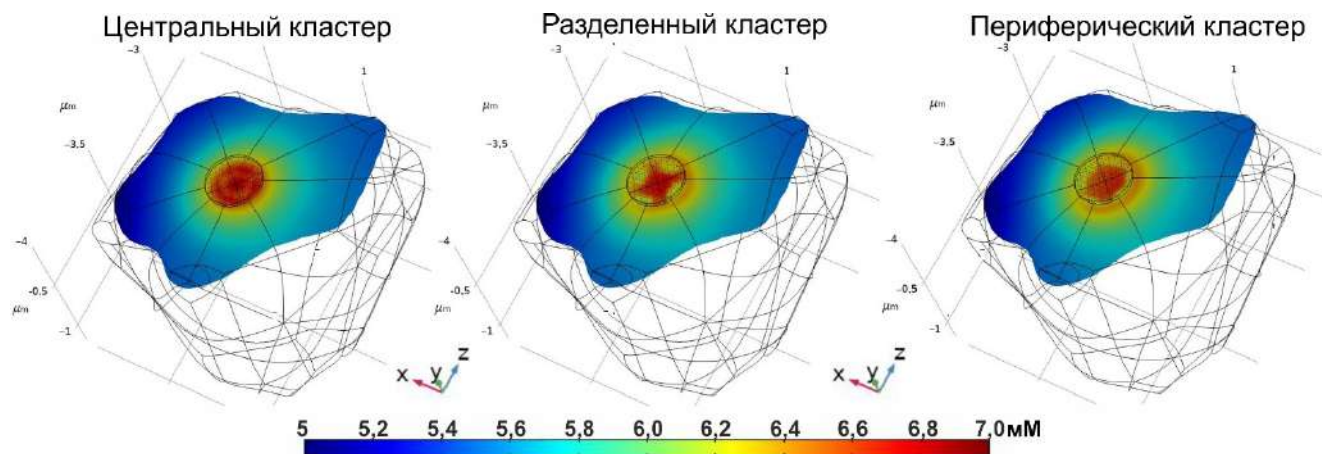


Рисунок 25 – Изменения локальных концентраций ионов хлора для различных типов кластеров. Рассматриваемые изменения представлены в момент времени $t = 40$ мс и мощности кластера в 65 единиц GlyR на мембране (59%) для случая потенциала покоя $\varphi_0 = -70$ мВ

Таким образом на основании результатов проведенного моделирования можно сделать вывод, что пространственный полиморфизм постсинаптической плотности для размещения GlyR имеет решающее значение для формирования ингибиторного постсинаптического потенциала и градиентов концентрации ионов хлора. При этом центральная локализация GlyR всегда обеспечивает увеличенную амплитуду как в изменении мембранного потенциала, так и при флуктуации внутриклеточной концентрации Cl^- .

В следующем разделе приводится пример использования краевой задачи конвекционной реакции-диффузии для **теоретического описания обратимого перехода между состояниями продукции перекиси митохондриями**.

В ткани мозга избыток содержания внеклеточного глутамата приводит к повышенной продукции реактивных форм кислорода (в том числе гидроперекиси) в митохондриях (**явление эксайтотоксичности**). Для теоретического описания данного процесса необходимо получить решение задачи (15) для случая двух метаболитов – глутамата (пример вещества **С**, Рис. 15) и H_2O_2 (пример вещества **В**, Рис. 15). В моделировании используется фантом, представленный на Рисунке 9.

Ключевым аспектом возможного анализа пространственно-временного перехода между состояниями митохондрий является временная динамика градиента концентрации глутамата в интерстиции (домен Ω_{ISF}). Для моделирования различной частоты синаптического выброса медиатора были получены временные зависимости концентрации глутамата в каждом отдельном синапсе с использованием 3D цифровой модели геометрического синапса. Это позволяет получить в явном виде **функции концентрации после выброса медиатора** ($X_{Glu}(\vec{r}, t)$) на области мембраны нейрона, соответствующей синапсу ($\partial\Omega_{ISF}^{synapse}$) в виде:

$$X_{Glu}(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial\Omega_{ISF}^{synapse}} = \begin{cases} X_{Glu}^{spike1}(t) + (1 - \delta_{t_{next}, 0}) \cdot X_{Glu}^{spike1}(t - t_{next}), & \vec{r} \in \partial\Omega_{synapse}^{Small} \\ X_{Glu}^{spike2}(t) + (1 - \delta_{t_{next}, 0}) \cdot X_{Glu}^{spike2}(t - t_{next}), & \vec{r} \in \partial\Omega_{synapse}^{Large} \end{cases} \quad (26)$$

Для моделирования формирования избытка нейромедиатора в синапсе используется два варианта значения **времени второго выброса нейромедиатора**: $t_{next} = 0,5$ мс (*очень быстрый выброс*) и $t_{next} = 1,0$ мс (*быстрый выброс*). Подобный подход позволяет смоделировать ситуацию, при которой постоянное пополнение содержания нейромедиатора в интерстиции в локальной области обусловлено избыточной постоянной стимуляцией нейронов (Рис. 26).

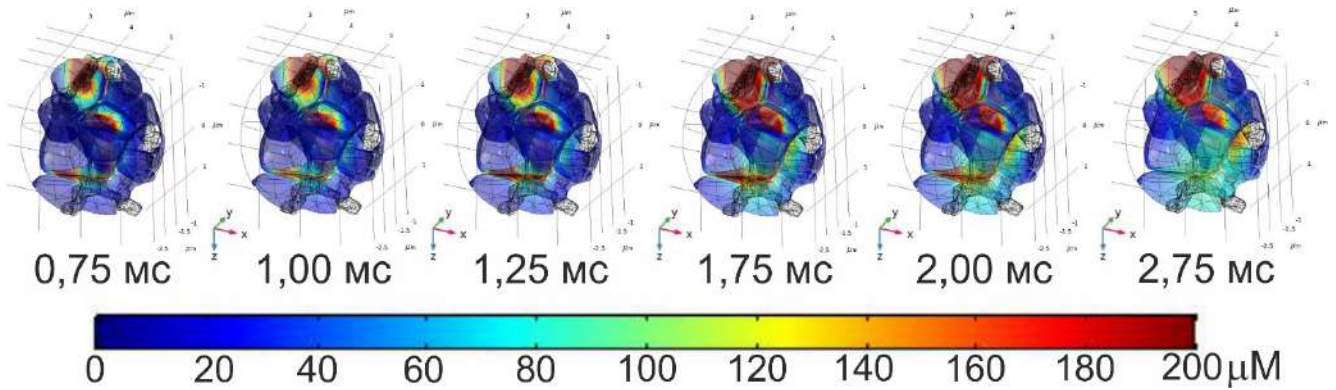


Рисунок 26 – Временная динамика изменения концентрации глутамата в домене Ω_{ISF} при условии *быстрого выброса* нейромедиатора. Представленные паттерны соответствуют значениям концентрации на границе домена $\partial\Omega_{ISF}$ в фиксированные моменты времени

Для оценки влияния избытка концентрации глутамата на уровень производства H_2O_2 в митохондриях ($\Omega_{mitochondrion}^k$) предполагается, что на поверхности нейронов ($\partial\Omega_{neuron}^i$) существуют локальные области ($\partial\omega_{neuron}^{ik}$), управляющие течением

данного процесса. Управление заключается в том, что в тот момент, когда значение концентрации глутамата равняется или превышает выбранное **пороговое значение** X_{Glu}^{th} , то слагаемое в мастер-уравнении задачи (15) изменяется от нормального уровня $J_{H_2O_2}^{NORMAL}$ до повышенного $J_{H_2O_2}^{INDUCED}$:

$$\begin{aligned} \forall \Omega_{mitochondrion}^k \subset \Omega_{neuron}^i \exists \delta (\Omega_{mitochondrion}^k) > 0 : \vec{r} \in \partial \omega_{neuron}^{ik} \Rightarrow \left(\max \left\| \vec{r}_{\partial \omega_{neuron}^{ik}} - \vec{r}_{\partial \Omega_{mitochondrion}^k} \right\| < \delta \right) \\ \forall \partial \omega_{neuron}^{ik} \subset \partial \Omega_{neuron}^i \exists X_{Glu}^{th} : \left\langle X_{Glu}(\vec{r}, t) \right\rangle_{\vec{r} \in \partial \omega_{neuron}^{ik}} \geq X_{Glu}^{th} \Rightarrow R_k(\vec{r}, t) = J_{H_2O_2}^{INDUCED}, \vec{r} \in \Omega_{mitochondrion}^k \end{aligned} \quad (27)$$

При этом в случае падения содержания ниже порогового уровня происходит обратный переход в данном слагаемом. Подобная временная динамика позволяет увидеть переходы состояний митохондрий, индуцированные избытком глутамата и показать возможную зависимость появления подобных переходов от взаимного расположения доменов митохондрий и синапсов (Рис. 27).

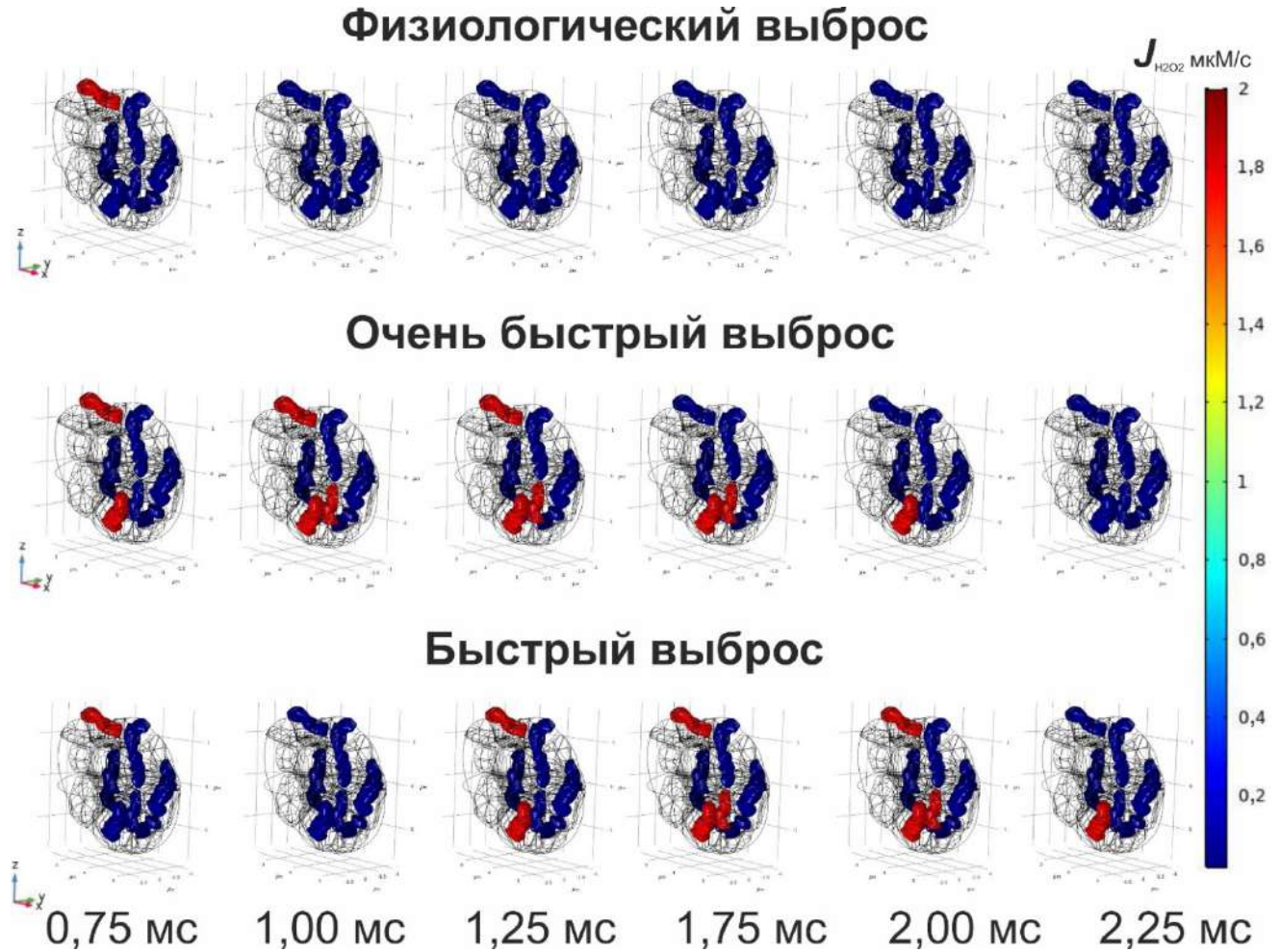


Рисунок 27 – Временная динамика изменения продукции концентрации H_2O_2 в доменах митохондрий при различных вариантах выброса глутамата

Результаты моделирования указывают на то, что обратимые переходы между различными уровнями производства перекиси митохондриями в значительной степени будут определяться архитектурой пространственной локализации синаптических контактов и их положения относительно данных органелл в нейронах.

В заключительном разделе Главы приводится **теоретический анализ формирования градиентов концентрации АТФ в области варикозного расширения возбуждающего аксона** (Рис. 11). Градиент концентрации АТФ в домене клетке зависит от реакции синтеза/гидролиза этого макроэргического соединения во вложенном домене митохондрий. При этом физической величиной, определяющей течение этого процесса, является мембранный потенциал на внутренней митохондриальной мембране, зависящий в свою очередь от соотношения нуклеотидов внутри и снаружи митохондрий. В домене митохондрии можно учесть индивидуальное расположение комплексов F_0F_1 -АТФ синтаз. Множество экспериментальных данных указывают на то, что данный белок формирует устойчивый функциональный димер (Рис. 28).

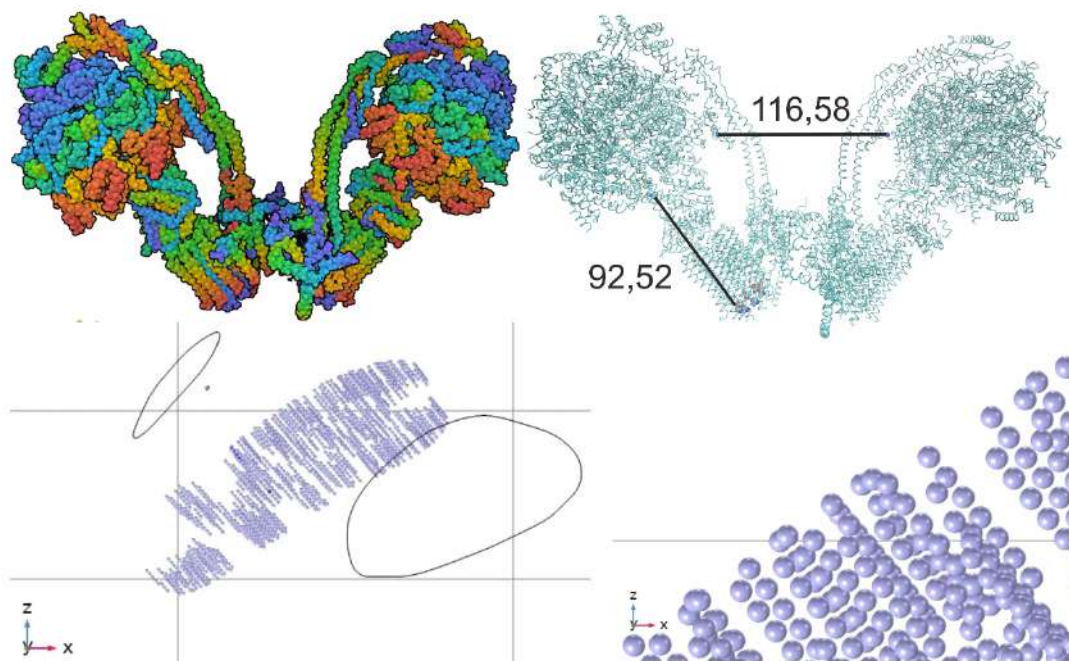


Рисунок 28 – Пространственная локализация комплексов АТФ синтаз в домене $\Omega_{mitochondrion}$. Функциональный домен сформирован на основании структурного файла PDB 7AJB (**верхний левый** рисунок). Размеры функциональных частей (Å) представлены на **верхнем правом** рисунке. Сферические аппроксимации фактора F_1 с учетом количества комплексов показаны в общем (**левый нижний** рисунок) и увеличенном (**правый нижний** рисунок) формате

При этом также установлено, что данная структура размещается на боковом верхнем изгибе складки крист. Подобная топологическая ориентация, наряду с известными структурными данными о субъединичном составе АТФ синтазы, позволяет представить ее локализацию в домене митохондрии $\Omega_{mitochondrion}$. После создания упрощенных геометрических аппроксимаций факторов F_1 и пресинаптических везикул с нейромедиаторами **в виде шаров** внутренняя граница фантома формируется по алгоритму вычитания доменов, описанному в Главе 3.

Величина потока АТФ синтазы определяется на основе эмпирической функции, полученной в результате моделирования активностей генераторов работы белкового комплекса на основе принципа «белок-программа». Величина потока АТФ и АДФ на поверхности внутренней митохондриальной мембраны за счет активности АДФ/АТФ антипортера регулируется как соотношением нуклеотидов с двух сторон границы компартмента, так и значением мембранного потенциала. При относительно невысокой амплитуде изменения концентрации можно отметить устойчивое накопление содержания макроэргического нуклеотида в рассматриваемом пространстве диффузии (Рис. 29). При этом характерной

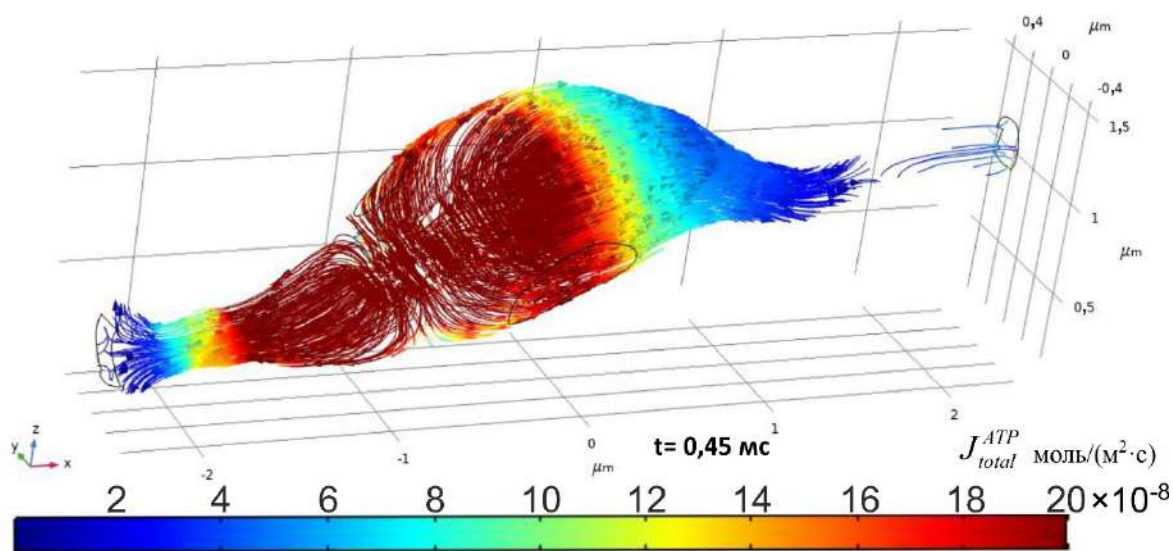


Рисунок 29 – Паттерн общего потока концентрации АТФ в фиксированный момент времени особенностью является возможность количественной оценки пространственной неоднородности активности АТФ синтаз, обусловленной наличием градиента нуклеотидов (Рис. 30). Сложная геометрия оказывает воздействие на формирование потоков нуклеотидов даже при условии зафиксированной величины их граничного

потока по условию (17). Общий поток на границе домена будет иметь значительную неоднородность, вызванную близким расположением участков поверхностей крист и относительно невысоким оттоком АТФ внутри пространства диффузии к границам домена митохондрии.

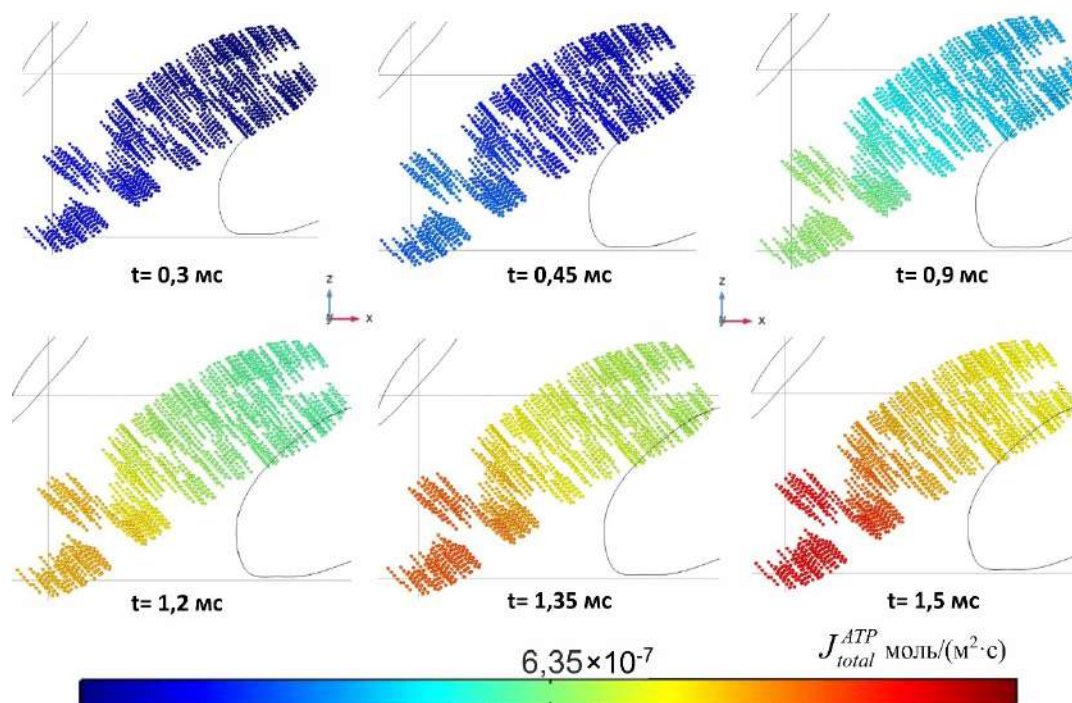


Рисунок 30 – Изменение активности АТФ синтаз под влиянием градиента нуклеотидов в матриксе митохондрии

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созданные в работе модели объединяют в себе структурно-функциональную трехмерную неоднородность биологических объектов различного уровня организации и практические подходы в описании процессов конвекционной реакции-диффузии метаболитов в таких системах как участок кровеносной системы и прилегающие к ней ткани, изолированный синапс и выделенные участки паренхимы мозга с функционирующими митохондриями. Полученные с помощью численных расчетов в моделях пространственные распределения концентраций ключевых метаболитов (глюкозы, кислорода, оксида азота, перекиси, глутамата и нуклеотидов) указывают на существенное влияние неоднородностей и барьеров на регуляцию метаболических процессов в живых системах. Разработанные подходы могут быть использованы для дальнейшего моделирования распределения содержания других химических соединений в биологических системах.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод количественного представления пространственно-временного гетерогенного распределения концентраций метаболитов в биологических объектах. Метод основан на суперпозиции аналитических решений краевых задач для уравнений диффузии в однородном изотропном пространстве с центральной сферической симметрией в отсутствии конвекции при гетерогенном распределении в пространстве источников метаболических превращений. С помощью предложенного метода в цифровых фантомах получены пространственные распределения концентраций глюкозы и кислорода в тканях мозга крысы. Установлено, что в норме большая часть ткани, в том числе в областях между соединениями дочерних ветвей разветвления (бифуркации) капилляров, характеризуется сниженным уровнем содержания данных метаболитов. Однако для малой дочерней ветви асимметричной бифуркации значительное падение концентрации глюкозы в приносимом кровотоке вызывает на 20% меньшее снижение ее содержания в упомянутой области ткани по сравнению с симметричной бифуркацией капилляров.
2. Разработан обобщенный метод построения 3D структурно-динамических цифровых фантомов различных гетерогенных биологических систем, в которых количественно представлены пространственные барьеры и неоднородности с различной степенью сложности. С его помощью решены краевые задачи для уравнений реакции-диффузии с конвекцией в построенных цифровых фантомах с систематизированным заданием в них начальных, граничных условий и функций разрыва потока. В различных биологических объектах получены динамические пространственные распределения концентраций метаболитов: глюкозы, кислорода, АТФ, медиаторов (глутамата и оксида азота), ионов хлора и перекиси водорода.
3. Установлено, что временная динамика пространственного распределения конвекционного поля скоростей формирует неоднородность метаболических потоков, граничных условий и функций разрыва потока для краевых задач реакции-диффузии в 3D цифровых фантомах локальных участков капиллярной сети и малых артерий, синаптического контакта и паренхимы мозга. Поля скоростей получены путем численного решения краевых задач для уравнения Навье-Стокса при течении несжимаемой Ньютонической и не-Ньютонической жидкостей в условиях различных давлений во входном и выходном потоке. Расчетные величины давления на стенках

малых артерий были использованы для последующего задания градиента давления в цифровых доменах паренхимы мозга и получения в них пространственного распределения поля скоростей по закону Дарси.

4. Получены численные решения краевых задач для нелинейных уравнений реакции-диффузии глюкозы с установлением конвекционного поля скоростей и неоднородности функций разрыва потока и граничных условий в цифровом фантоме капиллярной нейроваскулярной единицы, включающей отрезок кровеносного сосуда, эндотелий, базальную мембрану и прилегающие к ней окончания астроцитов. Установлено, что при разных скоростях течения крови в русле сосуда двукратное уменьшение плотности контактов окончаний астроцитов, прилегающих к базальной мембране, в полтора раза увеличивает концентрацию глюкозы в паренхиме вблизи стенки сосуда.

5. Проанализированы особенности распределения потоков оксида азота (NO) через барьер, отделяющий кровоток в артерии от ее гладкомышечной стенки. Гетерогенные свойства барьера определяют разные значения коэффициентов диффузии в слое гликокаликса и внутренней эластической мембраны. Показано, что при постоянном уровне кровотока в артерии и фиксированной активности NO синтазы возрастание вязкости гликокаликса на порядок приводит к более чем троекратному увеличению содержания NO в гладкомышечной стенке малой артерии за счет увеличения потока через внутреннюю эластическую мембрану. В тех же условиях пропорциональное увеличение пористости внутренней эластической мембраны и уменьшения ее вязкости линейно увеличивает среднее содержание NO в стенке малой артерии. Таким образом, обнаружено разнонаправленное влияние структурно-функциональных барьеров на формирование распределений концентрации метаболитов при пространственной неоднородности параметров уравнения реакции-диффузии с конвекцией.

6. Количественно описано пространственное распределение электрического потенциала, образованного в результате диффузии анионов хлора через хлорные каналы глициновых рецепторов нейрона. Установлено, что наиболее эффективно восстановление постсинаптического потенциала деполяризованной мембраны до потенциала покоя нейрона происходит при компактной центральной пространственной локализации в глицинэргическом синапсе хлорных каналов в рецепторах глицина. Данная структурная особенность строения области

постсинаптической плотности рецепторов обуславливает эффективность работы синаптического контакта.

7. В цифровых фантомах созданы две модели: модель, описывающая пространственное распределение скоростей генерации перекиси в митохондриях нейронов за счет избытка концентрации нейромедиатора глутамата в интерстициальной жидкости и увеличения частоты его выброса в синаптических контактах, модель формирования неоднородности пространственного распределения активности F_0F_1 -АТФ синтаз в цифровом фантоме варикозного расширения возбуждающего аксона мышцы. Установлено, что в обоих случаях пространственный полиморфизм структурных барьеров на пути диффузии глутамата, АТФ и АДФ приводит к гетерогенному характеру динамики как активности АТФ синтаз, так и изменению продукции перекиси в митохондриях. Это является причиной пространственной неоднородности отклика метаболических потоков на внешнее воздействие.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика (физико-математические науки). Приведён импакт-фактор журнала (база данных) и вклад автора из объёма публикации в печатных листах:

1. Серая И.П., **Нарциссов Я.Р.** Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи Современной биологии. – 2002. – Т. 122. – № 3. – С. 249-258. EDN: ZSKJFV. Импакт-фактор 0,667 (РИНЦ); 0,354 из 1,18 п. л.

2. Seraya I.P., **Nartsissov Y.R.** Theoretical approach to description of time-dependent nitric oxide effects in the vasculature // Molecular Biology Reports. – 2002. – vol. 29. – pp. 151-155. EDN: LHLYYR. Импакт-фактор 2.8 (JIF); 0,187 из 0,34 п. л.

3. Серая И.П., **Нарциссов Я.Р.**, Браун Г. Математическое моделирование нестационарных пространственных градиентов оксида азота в мышечной стенке кровеносных сосудов // Биофизика. – 2003. – Т. 48. – № 1. – С. 91-96. EDN: OOHVUN. Импакт-фактор 0,593 (РИНЦ); 0,248 из 0,55 п. л.

4. **Нарциссов Я.Р.**, Машковцева Е.В. Математическая модель механо-конформационных изменений в интегральных мембранных белковых комплексах F_0F_1 - АТФсинтазы // Биофизика. – 2005. – Т. 50. – № 6. – С.1048-1054. EDN: HSHHDR. Импакт-фактор 0,593 (РИНЦ); 0,392 из 0,87 п.л.

5. Подопригора Г.И., **Нарциссов Я.Р.**, Александров П.Н. Влияние глицина на микроциркуляцию в пияльных сосудах головного мозга крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139. – № 6. – С. 642-644. EDN: HSKJPP. Импакт-фактор 0,528 (РИНЦ); 0,095 из 0,21 п. л.

6. **Nartsissov Y.R.**, Mashkovtseva E.V. Application of rigid body mechanics to theoretical description of rotation within F_0F_1 -ATP synthase // *Journal of Theoretical Biology*. – 2006. – vol. 242, № 2. – pp. 300-308. EDN: LKDFZF. Импакт-фактор 0,55 (SJР); 0,527 из 1,17 п. л.
7. Blagosklonov O., Podoprigora G.I., Davani S., **Nartsissov Y.R.**, Comas L., Boulahdour H., Cardot J.C. FDG-PET scan shows increased cerebral blood flow in rat after sublingual glycine application // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. – 2007. – vol. 571, № 1-2. – pp. 30-32. EDN: KGUQVT. Импакт-фактор 1,4 (JIF); 0,032 из 0,32 п. л.
8. Бороновский С.Е., **Нарциссов Я.Р.** Применение броуновской динамики для описания процессов трансмембранного переноса ионов на примере хлорного канала глицинового рецептора // *Биофизика*. – 2009. – Т. 54. – №. 3. – С. 448–453. EDN: LMBZBT. Импакт-фактор 0,593 (РИНЦ); 0,188 из 0,47 п. л.
9. Подопригора Г.И., **Нарциссов Я.Р.** Влияние глицина на микроциркуляцию в сосудах брыжейки крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2009. – Т. 147. – № 3. – С. 279-283. EDN: MUEFKN. Импакт-фактор 0,528 (РИНЦ); 0,176 из 0,42 п. л.
10. Lobysheva N.V., Tonshin A.A., Selin A. A., Yaguzhinsky L.S., **Nartsissov Y.R.** Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia // *Neurochemistry International*. – 2009. – vol. 54, № 5-6. – pp. 322-329. EDN: LLTVMF. Импакт-фактор 4,0 (JIF); 0,23 из 1.53 п. л.
11. Lobysheva N.V., Selin A.A., Vangeli I.M., Byvshev I.M., Yaguzhinsky L.S., **Nartsissov Y.R.** Glutamate induces H_2O_2 synthesis in nonsynaptic brain mitochondria // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – vol. 65. – pp. 428-435, EDN: RFQUVF. Импакт-фактор 8,2 (JIF); 0,32 из 1,27 п.л.
12. **Нарциссов Я.Р.**, Тюкина Е.С., Бороновский С.Е, Шешегова Е.В. Моделирование пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов на примере пияльных оболочек головного мозга крыс // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58. – №. 5. – С. 887-896. EDN: RKZXLN. Импакт-фактор 0,593 (РИНЦ); 0,735 из 1,05 п. л.
13. Турченков Д.А., Бороновский С.Е, **Нарциссов Я.Р.** Моделирование диффузии ионов в синаптической щели с использованием стохастической модели Ланжевена в приближении диэлектрического трения // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58. – №. 6. – С. 1013–1021. EDN: RTEDMT. Импакт-фактор 0,593 (РИНЦ); 0,146 из 0,97 п. л.
14. Mashkovtseva E., Boronovsky S., **Nartsissov Y.** Combined mathematical methods in the description of the F_0F_1 -ATP synthase catalytic cycle // *Mathematical Biosciences*. – 2013. – vol. 243, № 1. – pp. 117-125. EDN: RFCBXL. Импакт-фактор 1,8 (JIF); 0,29 из 1,45 п. л.
15. **Нарциссов Я.Р.**, Бороновский С.Е., Машковцева Е.В. Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия*. – 2015. – № 5 (106) – № 6 (107). – С.18-20. EDN: UGTKLD. Импакт-фактор 0,985 (РИНЦ); 0,308 из 0,44 п.л.
16. Boronovsky S.E., **Nartsissov Y.R.** Computer simulator of glycine receptor activity: A new window into a virtual world // *Bulletin of Mathematical Biology*. – 2016. – vol. 78. – pp. 1380-1393. EDN: WTFLWF. Импакт-фактор 2,2 (JIF); 0,642 из 1,07 п. л.
17. **Нарциссов Я.Р.**, Бороновский С.Е., Копылова В.С., Машковцева Е.В. Влияние пространственно-временных распределений концентрации оксида азота на условия формирования гипоксии в тканях // *Молекулярная медицина*. – 2016 – Т. 14. – № 1. – С. 22-25. EDN: VRXXLJ. Импакт-фактор 0,296 (РИНЦ); 0,35 из 0,50 п. л.
18. **Нарциссов Я.Р.**, Машковцева Е.В., Бороновский С.Е. Влияние параметров диффузии на формирование в ткани области пороговых значений лекарственного препарата // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия*. – 2017. – № 8 (137). – С. 28-31. EDN: ZXWOOL. Импакт-фактор 0,985 (РИНЦ); 0,432 из 0,54 п. л.

19. Kopylova V.S., Boronovskiy S.E., **Nartsissov Y.R.** Fundamental principles of vascular network topology // *Biochemical Society Transactions*. – 2017. – vol. 45, № 3. – pp. 839-844. EDN: PRIJXN. Импакт-фактор 4,3 (JIF); 0,071 из 0,71 п. л.
20. **Nartsissov Y.R.** Geometries of vasculature bifurcation can affect the level of trophic damage during formation of a brain ischemic lesion // *Biochemical Society Transactions*. – 2017. – vol. 45, № 5. – pp. 1097-1103. EDN: XXBVJB. – Импакт-фактор 4,3 (JIF); 0,78 п. л.
21. **Нарциссов Я.Р.**, Копылова В.С., Машковцева Е.В., Бороновский С.Е. Изменение нестационарных градиентов гидроперекиси в очаге реоксигенации под действием глицина при эксайтотоксичности // *Молекулярная медицина*. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 37-41. EDN: XNODZR. Импакт-фактор 0,296 (РИНЦ); 0,434 из 0,62 п. л.
22. Selivanov V.A., Zagubnaya O.A., **Nartsissov Y.R.**, Cascante M. Unveiling a key role of oxaloacetate-glutamate interaction in regulation of respiration and ROS generation in nonsynaptic brain mitochondria using a kinetic model // *PLoS ONE*. – 2021. – vol. 16, № 8. – P. e0255164. EDN: PTUNWE. Импакт-фактор 0,88 (JCI); 0,422 из 2,81 п. л.
23. **Nartsissov Y.R.** 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*. – 2021. – vol. 413. – pp. 19-28. EDN: EQJAJG. Импакт-фактор 0,149 (SJR); 0,99 п. л.
24. **Nartsissov Y.R.** Application of a multicomponent model of convectional reaction-diffusion to description of glucose gradients in a neurovascular unit // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – vol. 13. – P. 843473. EDN: ZNDXNI. Импакт-фактор 3,4 (JIF); 2,56 п. л.
25. Копылова В.С., Бороновский С.Е., **Нарциссов Я.Р.** Оценка интегрального распределения кислорода и глюкозы в артериальной системе мозга крысы // *Математическая Биология и Биоинформатика*. – 2022. – Т. 17. – №2. – С. 386-400. EDN: WOTWLX. Импакт-фактор 0,487 (РИНЦ); 0,768 из 1,28 п. л.
26. **Nartsissov Y.R.**, Ivontsin L.A. Mathematical modelling of physiological effects caused by a glycine receptors post-synaptic density spatial polymorphism // *Mathematics*. – 2023. – vol. 11, № 11. – P. 2499. EDN: GCKTYB. Импакт-фактор 2,2 (JIF); 1,938 из 2,53 п. л.
27. Kopylova V., Boronovskiy S., **Nartsissov Y.** Approaches to vascular network, blood flow, and metabolite distribution modeling in brain tissue // *Biophysical Reviews*. – 2023. – vol. 15. – pp. 1335-1350. EDN: GAPDIB. Импакт-фактор 3,7 (JIF); 0,6 из 2,4 п. л.
28. Zagubnaya O.A., **Nartsissov Y.R.** An Algorithm for creating a synaptic cleft digital phantom suitable for further numerical modeling // *Algorithms*. – 2024. – vol. 17, № 10. – P. 451. EDN: NUVHUQ. Импакт-фактор 2,1 (JIF); 1,87 из 2,49 п. л.
29. **Nartsissov Y.R.**, Seraya I.P. A Theoretical analysis of the effects that the glycocalyx and the internal elastic lamina have on nitric oxide concentration gradients in the arterial wall // *Antioxidants*. – 2025. – vol. 14, № 6. – P. 747. EDN: BYPOBB. Импакт-фактор 6,6 (JIF); 2,214 из 2,46 п. л.
30. Zagubnaya O.A., Selivanov V.A., Pekker M., Jonkhout C.J.H., **Nartsissov Y.R.**, Cascante M. Mathematical modeling unveils a new role for transient mitochondrial permeability transition in ROS damage prevention // *Cells*. – 2025. – vol. 14, № 13. – P. 1006. EDN: QVFEKS. Импакт-фактор 5,2 (JIF); 0,454 из 2,27 п. л.
31. **Nartsissov Y.R.** A mathematical description of the convectional reaction–diffusion of metabolites in a biological system // *Biophysical Reviews*. – 2025. – vol. 17. – pp. 1265-1282. DOI: 10.1007/s12551-025-01366-y. Импакт-фактор 3,7 (JIF); 2,32 п. л.

Прочие публикации¹

32. Boronovsky S.E., Seraya I.P., **Nartsissov Ya.R.** Brownian dynamic model of the glycine receptor chloride channel: Effect of the position of charged amino acids on ion membrane currents // IEE Proceedings: Systems Biology. – 2006. – vol. 153, № 5. – pp. 394-397. EDN: LJNQWX. Импакт-фактор 0,456 (SJR); 0,188 из 0,47 п. л.

33. Pushkin S.V., Podoprigora G.I., Comas L., Boulahdour H., Cardot J.C., Baud M., **Nartsissov Y.R.**, Blagosklonov O.V. A computational model of rat cerebral blood flow using non-uniform rational B-splines // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2007. – pp. 1098-1100. EDN: SYIMMP. Импакт-фактор 0,289 (SJR); 0,033 из 0,33 п. л.

34. Barthod-Malat A., Kopylova V., Podoprigora G.I., **Nartsissov Y.R.**, Angoue O., Young P.G., Crolet J.-M., Blagosklonov O. Development of multi-compartment model of the liver using image-based meshing software // Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2012. – vol. 63472. – pp. 5522-5525, EDN: RGIBIJ. Импакт-фактор 0,289 (SJR); 0,054 из 0,54 п. л.

35. **Nartsissov Y.R.** A novel algorithm of the digital nervous tissue phantom creation based on 3D Voronoi diagram application // Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – vol. 2090. – P. 012009. EDN: ZFSBSW. Импакт-фактор 0,403 (JIF); 0,65 п. л.

36. **Nartsissov Y.R.** Validation of a spatial-time concentration gradients estimation by the superposition of sphere sources diffusion fields using the finite element method // Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – vol. 2090. – P. 012007. EDN: XZCCAS. Импакт-фактор 0,403 (JIF); 0,7 п. л.

37. **Nartsissov Y.R.**, Zagubnaya O.A. A digital 3D reconstruction of a synaptic cleft which can be used for further modeling of neuromediators convectional diffusion in a nervous tissue // AIP Conference Proceedings. – 2023. – vol. 2872. – P. 120003. DOI: 10.1063/5.0162989. Импакт-фактор 0,153 (SJR); 0,448 из 0,64 п. л.

38. **Nartsissov Y.R.** A spatial classification applied to convectional reaction-diffusion boundary problems basing on a geometrical polymorphism of biological objects // Journal of Physics: Conference Series. – 2024. – vol. 2701. – P. 012084. EDN: YYJRKV. Импакт-фактор 0,403 (JIF); 0,48 п. л.

39. **Нарциссов Я.Р.**, Копылова В.С., Бороновский С.Е., Машковцева Е.В. Влияние пространственно-временного распределения концентрации имиπραмина вблизи кровеностного сосуда на энергетическое обеспечение нейронов // Фарматека. – 2015. – №. 19 (312). – С. 63-66. EDN: VMICCSJ. Импакт-фактор 0,22 (РИНЦ); 0,301 из 0,43 п. л.

40. **Нарциссов Я.Р.**, Машковцева Е.В., Бороновский С.Е., Копылова В.С. Особенности влияния психотропных лекарственных препаратов на изменение пространственно-временных градиентов концентрации АТФ в нейроне // Фармация. – 2015. – №. 8. – С. 23-25. EDN: VBNXZL. Импакт-фактор 0,404 (РИНЦ); 0,266 из 0,38 п. л.

41. **Нарциссов Я.Р.**, Бороновский С.Е., Машковцева Е.В., Копылова В.С. Влияние распределения глициновых рецепторов в постсинаптической мембране нейронов на градиенты концентрации ионов // Фарматека. – 2016. – №. 10 (323). – С. 35-39. EDN: WHNEWB. Импакт-фактор 0,22 (РИНЦ); 0,343 из 0,49 п. л.

¹ В списке статьи из раздела Прочие публикации с 32 по 38 номер опубликованы в в рецензируемых научных журналах, входящих в SCOPUS, а с 39 по 41 - опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в РИНЦ.