

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЦИТОХИМИИ И
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора физико-математических наук

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Актуальность работы.....	6
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость работы.....	8
Методология и методы исследования.....	8
Положения, выносимые на защиту.....	9
Личный вклад автора.....	9
Апробация работы.....	9
Публикации.....	10
Структура и объем диссертации.....	10
Глава 1. Математические методы, используемые для описания пространственно-временных градиентов концентрации химических соединений в биологических объектах.....	11
1.1 Постановка краевой задачи для уравнения в частных производных параболического типа как основа для изучения распределений концентраций химических соединений.....	12
1.2 Примеры использования постановок задач для уравнения реакции-диффузии с конвекцией для различных биологических систем.....	15
1.3 Особенности описания распределения концентрации заряженных химических соединений с учетом электродиффузии.....	26
1.4 Возможности использования современных программных платформ для моделирования комбинированных процессов, происходящих в живой системе.....	28
1.5. Аномальная диффузия метаболитов в биологических объектах и способы ее количественного описания.....	35
1.6. Представление различных биологических структур в виде виртуальных компьютерных фантомов.....	40
1.7. Основные сложности при оценке пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов	46

Глава 2. Общая методическая постановка задачи поиска пространственных распределений концентрации в реальных биологических объектах и ее реализация для пространственной локализации свойств активной среды.....	49
2.1. Особенности реальных биологических объектов, влияющие на формирование пространственного распределения концентрации метаболитов.....	50
2.2. Принципы создания 3D цифрового фантома гетерогенного биологического объекта как основа для моделирования пространственных распределений концентрации метаболитов	52
2.3. Оценка пространственно-временных распределений концентраций метаболитов на основе использования решений одномерных краевых задач первого и второго рода для уравнения параболического типа в среде с линейным стоком.....	55
2.4. Аппроксимация трехмерного пространственно-временного распределения концентрации метаболитов в неоднородном фантоме с использованием суперпозиций решений для источника в однородном изотропном пространстве с центральной симметрией.....	71
2.5. Обратный расчет значений граничных условий по измеренным величинам градиента внутри биологического объекта.....	82
2.6. Влияние изменения размера и положения элементарного источника на пространственно-временное распределение концентрации метаболита.....	85
2.7. Уточнение количества и относительного положения источников диффузии метаболита в фантоме.....	89
2.8. Валидация пространственно-временных градиентов концентрации, полученных с помощью диффузионного поля сферических источников методом конечных элементов.....	96
Глава 3. Алгоритмы создания трехмерного структурно-функционального фантома гетерогенного биологического объекта.....	103
3.1 Описание локального участка кровеносного сосуда различного диаметра в составе окружающей его ткани.....	105
3.2. Создание разветвленной сети кровеносных сосудов в отдельном органе.	117
3.3. Описание гетерогенных структур живой ткани с использованием 3D диаграмм Вороного.....	124
3.4. Создание цифрового фантома изолированного синапса.....	131

3.5. Трехмерный цифровой фантом локальной области паренхимы мозга, включающий несколько синапсов, дендриты, глию и субклеточные структуры.....	140
3.6. Создание трехмерного цифрового фантома по двумерному изображению области биологического объекта.....	145
Глава 4. Математические подходы для поиска конвекционного поля скоростей для различных биологических объектов.....	149
4.1. Выбор подхода к описанию конвекции в рассматриваемом фантоме биологического объекта.....	149
4.2. Использование постоянного вектора скорости для моделирования конвекции.....	151
4.3. Применение закона Дарси для описания конвекционного поля скоростей для случая конвекции интерстициальной жидкости.....	153
4.4. Использование решения краевой задачи для уравнения Навье-Стокса при описании конвекционного поля в отдельных доменах цифрового фантома биологического объекта.....	158
Глава 5. Решение краевых задач реакции-диффузии с конвекцией для моделирования нестационарных градиентов концентрации метаболитов.....	174
5.1. Уточнение постановки краевой задачи реакции-диффузии с конвекцией для случая биологического объекта.....	179
5.2. Учет метаболических потоков превращения метаболитов в клетках в качестве нелинейного слагаемого в уравнении реакции-диффузии.....	182
5.3. Анализ распределения концентрации заряженных метаболитов в фантомах биологических объектов с использованием уравнения Нернста-Планка и уравнения Пуассона.....	187
5.4. Задание граничных условий для различных доменов фантома биологического объекта.....	189
5.5. Решение сформулированных краевых задач для уравнений реакции-диффузии с конвекцией в построенных структурно-функциональных фантомах методом конечных элементов.....	193
5.6. Пространственная классификация краевых задач уравнений реакции-диффузии с конвекцией на основе геометрического полиморфизма биологических объектов.....	196

Глава 6. Влияние пространственного полиморфизма биологических объектов на формирование пространственных градиентов концентрации метаболитов.....	199
6.1. Моделирование изменений пространственно-временных распределений концентраций глюкозы в фантомах нейроваскулярной единицы.....	201
6.2. Теоретический анализ влияния гликокаликса и внутренней эластической мембраны на градиенты концентрации оксида азота в артериальной стенке.....	215
6.3. Применение метода диффузионного поля сферических источников для описания градиентов концентрации метаболитов вблизи локальной части сети кровеносных сосудов.....	227
6.4 Теоретический анализ влияния симметричности бифуркации кровеносных сосудов на изменение уровня глюкозы при нарушении гемодинамики.....	251
6.5. Моделирование диффузии гидроперекиси в локальной области паренхимы головного мозга с использованием 3D диаграмм Вороного.....	253
6.6. Математическое моделирование влияния кластеризации рецепторов на постсинаптической мембране на физиологические функции на примере глицинэргического синапса	260
6.7. Использование краевой задачи конвекционной реакции-диффузии для теоретического описания переключения состояния митохондрий индуцированного выбросом избытка глутамата	276
6.8. Теоретический анализ формирования градиентов концентрации АТФ в области варикозного расширения возбуждающего аксона.....	286
Заключение.....	295
Благодарности.....	296
Выводы.....	297
Список литературы.....	300
Список статей по теме диссертации.....	339

Актуальность работы

Для количественного описания и моделирования процессов, ответственных за появление и поддержание 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 исследования

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

Задачи исследования

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,

что позволяет 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 определяются 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 создание 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 Пущино-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.

Глава 1. Математические методы, используемые для описания пространственно-временных градиентов концентрации химических соединений в биологических объектах

Приступая к теоретическому изучению градиентов метаболитов в живых системах прежде всего необходимо внимательно проанализировать основные математические подходы, применяющиеся для моделирования процессов и явлений, зависящих как от времени, так и от координаты. Кроме того, необходимо рассмотреть возможные программные пакеты и платформы, с помощью которых возможно проводить подобные исследования.

Современный уровень развития науки и техники позволяет подробно исследовать процессы, происходящие в живых системах. Начиная с отдельных молекул, биополимеров и заканчивая целыми организмами растений и животных, удастся детально описывать их пространственную структуру, которая всегда организована по определенным правилам и принципиально неоднородна. Подобный тип биологических объектов в биофизике относится к распределенным системам, и для их математического описания используются уравнения (системы уравнений) в частных производных. Данное направление получило свое бурное развитие с начала 50-х годов XX века после пионерских работ Тьюринга, показавшего возможность существования устойчивых пространственно-периодических режимов в замкнутой трубке [1], и последовательных методических работ Джона Крэнка и Джеймса Мюррея, заложивших основу применения решения краевых задач для описания процессов в биологических объектах [2, 3]. Именно в фундаментальной монографии Джеймса Мюррея приводится подробное энциклопедическое изложение множества примеров пространственных моделей и их применения в биомедицине [4]. В данной области исследований был достигнут большой успех благодаря вкладу советской и российской научной школы. В ряду фундаментальных достижений, обеспечивших классическую основу методологии в моделировании и теоретическом описании пространственно-распределенных систем, необходимо отметить выдающиеся работы Д.С. Чернавского, Ю.М.

Романовского, Г.Р. Иваницкого, А.Б. Рубина, А.М. Жаботинского, А.А. Полежаева, А. И. Лобанова, Е.Е. Селькова, Г.Ю. Ризниченко и др. [5, 6], в которых был проработан и сформирован общий подход к применению математического аппарата для диффузионного и реакционно-диффузионного приближения в биологических и медицинских исследованиях.

Для того чтобы правильно сформулировать биофизическую постановку задачи для описания нестационарных градиентов концентрации метаболитов в биологических объектах необходимо опереться на математическую основу данного вопроса, которая будет сформулирована в следующем подразделе.

1.1. Постановка краевой задачи для уравнения в частных производных параболического типа как основа для изучения распределений концентраций химических соединений

Теоретические основы постановки задачи и методов решения для уравнений реакции-диффузии с адвекцией (конвекцией) уже тщательно изучены с помощью различных математических подходов [7, 8]. Тем не менее, перед рассмотрением частного приложения данного вопроса к биологическому аспекту проблемы необходимо рассмотреть каноническую постановку краевой задачи, сформулированную для уравнения в частных производных параболического типа.

Для некоторого определенного множества Ω , заключенного в рамках границы $\partial\Omega$ упомянутая задача может быть сформулирована следующим образом [9]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \omega(\vec{r}, t)}{\partial t} - L_{\vec{r}, t}[\omega(\vec{r}, t)] &= \Phi(\vec{r}, t); \\ L_{\vec{r}, t}[\omega(\vec{r}, t)] &= \sum_{i,j=1}^3 \alpha_{ij}(\vec{r}, t) \frac{\partial^2 \omega(\vec{r}, t)}{\partial r_i \partial r_j} + \sum_{i=1}^3 \beta_i(\vec{r}, t) \frac{\partial \omega(\vec{r}, t)}{\partial r_i} + \gamma(\vec{r}, t) \omega(\vec{r}, t) \\ \vec{r} &= \{r_k\}_{k=1}^3; \quad \sum_{i,j=1}^3 \alpha_{ij}(\vec{r}, t) \xi_i \xi_j \geq \sigma \sum_{i=1}^3 \xi_i^2 \quad \sigma > 0; \end{aligned} \tag{1.1}$$

$$\omega(\vec{r}, t)|_{t=0} = f(\vec{r}); \quad \vec{r} \in \Omega$$

$$\Gamma_{\vec{r}, t}[\omega(\vec{r}, t)] = g(\vec{r}, t); \quad \vec{r} \in \partial\Omega$$

где $\Gamma_{\vec{r}, t}[\omega(\vec{r}, t)]$ представляет собой дифференциальный оператор первого порядка по пространственным переменным, коэффициенты которого в общем случае являются зависящими от времени и координат

$$\Gamma_{\vec{r}, t}[\omega(\vec{r}, t)] \equiv a(\vec{r}, t) \frac{\partial \omega(\vec{r}, t)}{\partial n_{\vec{r}}} + b(\vec{r}, t) \omega(\vec{r}, t); \quad (1.2)$$

Значения коэффициентов позволяют классифицировать граничную задачу (1.1-1.2).

Первая краевая задача	$a(\vec{r}, t) \equiv 0;$ $b(\vec{r}, t) \neq 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega$
Вторая краевая задача	$a(\vec{r}, t) \neq 0;$ $b(\vec{r}, t) \equiv 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega$
Третья краевая задача	$a(\vec{r}, t) \neq 0;$ $b(\vec{r}, t) \neq 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega$

Краевая задача (1.1-1.2) имеет решение, которое может быть получено с помощью функции Грина [10]:

$$\begin{aligned} \omega(\vec{r}, t) = & \int_0^t \int_V \Phi(\vec{r}', \tau) G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau) dr'_1 dr'_2 dr'_3 d\tau + \int_V f(\vec{r}') G(\vec{r}, \vec{r}', t, 0) dr'_1 dr'_2 dr'_3 + \\ & + \int_0^t \int_S g(\vec{r}', \tau) H(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau) dS_{r'} d\tau; \end{aligned} \quad (1.3)$$

Где функция Грина $G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau)$ есть решение задачи [9]:

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau)}{\partial t} - L_{\vec{r}, t} [G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau)] = 0; \\
& G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau) \Big|_{t=\tau} = \delta(\vec{r} - \vec{r}'); \quad \tau \in [0, t); \quad \delta(\vec{r} - \vec{r}') = \prod_{i=1}^3 \delta(r_i - r'_i) \\
& \Gamma_{\vec{r}, t} [G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau)] = 0; \quad \vec{r} \in S
\end{aligned} \tag{1.4}$$

Из (1.4) несложно видеть, что функция Грина не зависит от характеристик неоднородности краевой задачи. Для случая второй и третьей краевой задачи $H(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau)$ совпадает с функцией Грина. В случае первой краевой задачи данная функция определяется следующим образом [10]:

$$H(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau) = - \sum_{i,j=1}^3 \alpha_{ij}(\vec{r}', \tau) n_j \frac{\partial G(\vec{r}, \vec{r}', t, \tau)}{\partial r'_i}; \tag{1.5}$$

где $\vec{n} = \{n_j\}_{j=1}^3$ — единичный вектор нормали к границе $\partial\Omega$. Второе слагаемое в $L_{\vec{r}, t} [\omega(\vec{r}, t)]$ связано с процессами адвекции раствора в среде, в то время как третье слагаемое может интерпретироваться как с одной стороны упрощенное описание производства/потребления $\omega(\vec{r}, t)$, так и отражающее воздействие внешних физических факторов, таких как например электрический потенциал. При дальнейшем рассмотрении термин «адвекция» широко используемый в математическом и физическом контексте описания уравнения реакции-диффузии [11] будет заменен термином «конвекция» более часто используемым в биологических и био-медицинских исследованиях [12].

Необходимо отметить, что решение (1.3) – (1.4) далеко не всегда может быть использовано для целей практического описания пространственно-временных распределений величин в случае моделирования реальных объектов. Причина этого

заключается как в сложности поиска самого решения Задачи (1.1-1.2), так и в возможной сложности геометрии моделируемой области и ее границы. По этой причине в большинстве случаев в исследованиях рассматриваются определенные частные случаи постановок задачи, ориентированные на соответствующие особенности системы. В следующем разделе будут рассмотрены примеры подобных моделей.

1.2. Примеры использования постановок задач для уравнения реакции-диффузии с конвекцией для различных биологических систем

Для того чтобы систематизировать применяемые на практике математические модели, можно пользоваться различными подходами. Сущность их будет состоять в том, что в качестве систематизирующего критерия может выступать различный основополагающий принцип. Например, традиционно можно использовать в качестве критерия рассматриваемый уровень организации биологической системы – отдельные молекулы химических соединений, структуры внутри клетки, популяции клеток, совокупности живых особей определенного вида. Примечательно, что при подобном подходе вид самих уравнений и соответствующих краевых задач будет одинаков для совершенно различных экспериментальных систем. Фактически будет изменяться лишь физический смысл параметров и переменных, используемых в уравнении. Именно таким образом на основе биологических проблем сформировано описание практического применения краевых задач для уравнения параболического типа в давно ставшей хрестоматийной монографии Джеймса Мюррея «Математическая биология» [4]. Тем не менее в контексте рассматриваемого вопроса в данной работе представляется оправданным отойти от подобного способа представления моделей и сосредоточиться на успешном использовании задач в зависимости от их *пространственной размерности и общей сложности*. Под общей сложностью в данном случае будем подразумевать количество и вид слагаемых в правой части уравнения (1.1). Отдельно необходимо рассмотреть возможности и определенные

достижения в описании геометрии формы биологических структур. Фактически для применения различных математических методов решения краевой задачи необходимо отталкиваться от пространственной размерности системы и возможности получать аналитическое или численное решение на отдельном временном отрезке.

В целом ряде случаев, когда в рассматриваемом объекте можно выделить одно направление, вдоль которого происходит распределение концентрации химического соединения, можно рассматривать одномерную диффузию. Невзирая на относительную простоту, одномерное уравнение диффузии и соответствующие краевые задачи могут успешно использоваться для различных качественных и количественных оценок протекания биологических процессов. Более того, одномерные модели представляют собой великолепный материал для выявления фундаментальных закономерностей. В частности, на модифицированной модели агрегации клеток при наличии хемотаксиса слизевика *Dictyostellium discoideum* показано, что упорядоченные пространственные структуры могут описываться не только математическими моделями тьюринговского типа, в которых период возникающей структуры является внутренним свойством модели и мало зависит от конкретных особенностей процесса формирования структуры, но и моделями, не обладающими собственной периодичностью [13].

В дальнейшем, если это не оговорено особо, будем рассматривать случай диффузии одного метаболита. Как уже отмечалось выше, в большинстве случаев их применяют для описания распределенных систем, имеющих выраженную одномерную симметрию. Задача (1.1.-1.2) в значительной степени адаптируется к тем конкретным проблемам, которые рассматриваются исследователем. Немаловажным фактором в данном случае является относительная простота в получении решения и возможность представлять наглядные результаты моделирования. Отметим, что здесь речь идет исключительно о нестационарных случаях, поскольку рассмотрение стационарной системы практически переводит данную проблему в разряд иных задач как по биофизической, так и по математической постановке. Стационарный градиент концентрации химического

соединения в одномерном случае будет получаться как решение задачи Коши для ОДУ (системы ОДУ), что в целом в математическом смысле является довольно хорошо изученным процессом [9].

Несмотря на кажущуюся простоту одномерного случая, подобный подход вполне востребован на сегодняшний день. Безусловную привлекательность ему обеспечивает возможность записать в явном виде нестационарное решение краевой задачи, что при определенном упрощении бесспорно приносит свои плоды. Так, в работе Richard J. McMurtrey приводится совокупность аналитических решений для случая диффузии в простейших геометрических фигурах: тонкий срез, сфера и цилиндр [14]. При этом автор удачно избегает необходимости использовать сложные биофизические постановки задач, что позволяет демонстрировать простые и наглядные результаты. Так, например, используя постоянную скорость поглощения нутриентов клетками в культуре ϕ , для случая фиксированной концентрации $C=C_0$ на одной границе и $C=0$ на другой границе или в начале координат можно получить простые выражения для стационарных решений:

Тонкий срез

$$C(x) = \frac{\phi x^2}{2D} - \sqrt{\frac{2C_0\phi}{D}}x + C_0$$

Цилиндр

$$C(r) = \frac{\phi r^2}{4D} \tag{1.6}$$

Сфера

$$C(r) = \frac{\phi r^2}{6D}$$

Кроме того, существуют некоторые особые случаи биологических систем, при которых одномерная диффузия не только не является упрощением, а наоборот, может рассматриваться как вполне адекватный подход. В качестве подобного примера можно привести процесс морфогенеза, для проявления которого необходимы как минимум определенные физические условия, включающие в себя синтез морфогена, его транспорт и распад. Внеклеточная диффузия морфогенов определяет градиент концентрации в развивающемся эмбрионе и является

важнейшим фактором для установления внутритканевого положения диффундирующих клеток [15]. В одномерном гомогенном ансамбле при отсутствии непроницаемых мембран концентрация морфогена в определенной точке в выбранный момент времени будет описываться уравнением [16]:

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} [c(x,t) b_0(x)] - k(x) c(x,t) \quad (1.7)$$

где $k(x)$ формализует распад морфогена, вызванный работой белков или рецепторно-зависимым эндоцитозом [17], а $b_0(x)$ позволяет учесть активный транспорт, вызванный, например, работой ресничек [18]. При этом в зависимости от начальных условий и формулировки краевой задачи удастся получить различные градиенты [19, 20].

Другим показательным примером применения одномерного случая уравнения для Задачи (1.1) можно с полным основанием считать описание *градиента метаболитов вблизи кровеносного сосуда*. Примечательно, что в данном случае геометрическое упрощение системы в значительной степени ограничивает возможности моделирования, хотя и позволяет использовать результаты для количественных оценок. Одним из наиболее привлекательных химических соединений в данном случае для постановки задачи об одномерной диффузии является кислород. Для указанного метаболита успешно используются как решение уравнений параболического типа, так и описание стационарных случаев, которые, как уже упоминалось выше, относятся к другому классу дифференциальных уравнений. В частности, с использованием решения стационарного уравнения диффузии с гиперболическим потреблением для тонкого капилляра, окруженного последовательно нормальной и некротизированной тканью, показано существенное падение pO_2 в пристеночных областях [21, 22]. Данное явление может играть значительную роль при оценке процессов реоксигенации и развития патологических процессов.

Распространение кислорода от поверхности в ограниченной области при условии его постоянного потребления средой будет описываться краевой задачей [23]:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} - \beta; \quad 0 < x \leq X; \quad t \geq 0 \\
c(x,t)|_{x=0} &= c_b; \quad t \geq 0 \\
\frac{\partial c(x,t)}{\partial x}|_{x \geq X} &= 0; \quad c(x,t)|_{x \geq X} = 0;
\end{aligned} \tag{1.8}$$

Стационарное решение в данном случае имеет вид:

$$c_{ss}(x) = \frac{\beta}{2D}(x - X)^2 \tag{1.9}$$

Это решение может быть использовано в качестве начального распределения в случае, когда поток от поверхности полностью прекращается и сформированный градиент O_2 постепенно диссипирует. Подобная математическая постановка задачи имитирует биологическую постановку с аноксией. В этом случае нестационарный градиент кислорода можно оценить на основании решения следующей краевой задачи с начальным условием:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} - \beta; \quad 0 < x \leq X(t); \quad t \geq 0 \\
\frac{\partial c(x,t)}{\partial x}|_{x=0} &= 0; \quad t \geq 0 \\
\frac{\partial c(x,t)}{\partial x}|_{x \geq X(t)} &= 0; \quad c(x,t)|_{x \geq X(t)} = 0; \\
c(x,0) &= c_{ss}(x); \quad 0 < x \leq X(t)
\end{aligned} \tag{1.10}$$

Численное решение данной краевой задачи позволяет получить зависимости для содержания кислорода в различные моменты времени на рассматриваемом отрезке, а также делает возможным получить кривую для временной зависимости безразмерной свободной границы.

В качестве другого примера можно привести моделирование диффузии ангиогенезного фактора (TAF), выбрасываемого в окружающие ткани для стимуляции роста и формирования сосудов вокруг опухоли [24]. Данные процессы можно рассматривать как достаточно медленные. Стационарные значения

градиентов достигаются во временном интервале 3-4 дней. Предполагается, что опухоль размещается в точке $x=0$, а ближайший капилляр находится на расстоянии $x=L$. ТАФ диффундирует и поглощается окружающими тканями, при этом вторая граница, как и в предыдущем случае, рассматривается как свободная с нулевым градиентом и концентрацией фактора. Таким образом, краевая задача может быть сформулирована следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} - m - f(x/s(t), c(x,t)) \quad x \in \{0, s(t)\}; t \in \{0, T\}; \\ c(x,t)|_{x=0} &= c_b; \\ \frac{\partial c(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=s(t)} &= 0; \quad c(x,t) \Big|_{x=s(t)} = 0; \\ c(x,0) &= c_0(x); \quad s(0) = s_0 = L \end{aligned} \quad (1.11)$$

При этом вторые слагаемые правой части уравнения соответствуют двум физически различным процессам. Величина m учитывает поглощение ТАФ клетками ткани, окружающими опухоль. В общем случае подобное поглощение не постоянно и должно быть заменено на $m(x,t)$. Второе слагаемое описывает поглощение секретированного фактора эндотелиальными клетками, которые, по мнению авторов, являются своеобразной ловушкой ТАФ. В качестве подобной функции можно использовать следующее выражение

$$f(x/s(t), c(x,t)) = p(c(x,t))q(x/s(t)) \quad (1.12)$$

Вид функции, непосредственно зависящей от концентрации ТАФ, может быть выбран различным, в зависимости от дополнительных предположений.

Предполагаемое взаимодействие	$p(c(x,t))$	
<i>Кинетика Михаэлиса-Ментон</i>	$V_{\max} c(x,t) / (K_m + c(x,t))$	
<i>Логарифмический закон</i>	$\chi_0 / (1 + c(x,t))$	(1.13)
<i>Кинетика рецепторов</i>	$\chi_0 k / (k + c(x,t))^2$	

Выражение для пространственно-зависимой функции имеет вид

$$q(x/s(t)) = \frac{d}{1 + d^2(1 - x/s(t))^2}; \quad 0 < a \leq 1 \quad (1.14)$$

Примечательно, что введение дополнительного слагаемого, отвечающего за особое поглощение фактора эндотелиальными клетками, позволяет наблюдать значительное снижение уровня TAF в рассматриваемом пространстве и смещение внешней границы, что в свою очередь может сопровождаться особенностью развития сосудов. Подобное явление может быть одним из факторов, объясняющих развитие анастомоза ткани [24].

Следующим аналогичным классом задач являются 2D- и 3D-системы, в которых можно выделить радиальную и сферическую симметрию. Важное отличие от примеров, рассмотренных выше, состоит в том, что в данном случае изучаемые объекты принципиально двух- или трехмерны. Граничные условия в данном случае могут в значительной степени модифицироваться, сводясь в конечном итоге к первой или второй краевой задаче. К тому же в ряде случаев приходится определить по-иному и саму границу. Довольно часто необходимо рассматривать диффузию на больших участках, при которой главное условие на второй границе является ограниченность решения на бесконечности. При этом именно этот случай в некотором смысле не до конца востребован исследователями, поскольку стремление рассматривать двумерную и трехмерную области приводит к необходимости использовать соответствующую сложную геометрию моделируемой области, а не сводить все к частному случаю изотропного однородного пространства. В то же время в целом ряде систем удастся успешно использовать геометрию моделируемого объекта для упрощения решения.

Так, в работах G. Zifarelli и соавторов представлена достаточно простая постановка задачи о диффузии протонов, взаимодействующих с буфером вокруг сферической клетки. Для свободной концентрации протонов и буфера можно записать систему:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H(r,t)}{\partial t} &= D_H \left(\frac{\partial^2 H(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial H(r,t)}{\partial r} \right) - k_b HB + k_{off} (T - B); \\
\frac{\partial B(r,t)}{\partial t} &= D_B \left(\frac{\partial^2 B(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial B(r,t)}{\partial r} \right) - k_b HB + k_{off} (T - B)
\end{aligned}
\tag{1.15}$$

редуцируя которую до одного уравнения при условии незначительного отклонения концентраций свободного буфера и протонов от базовых значений, можно получить количественную оценку пространственно-временного градиента $H(r,t)$ вблизи поверхности сферы и определить по нему возможные значения потока протонов через мембрану [25]. При этом следует отметить, что процесс диффузии протонов может существенно отличаться по механизму от классического механизма Гроттуса [26], а в случае переноса через мембрану положение протонов может координироваться с помощью ионов гидроксила и отрицательных зарядов головок липидов [27].

Аналогичную систему уравнений S. Rudiger представил для случая, когда моделируется точечный источник ионов Ca^{2+} [28]:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial Ca(r,t)}{\partial t} &= D_{Ca} \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial Ca(r,t)}{\partial r} \right) - k^{on} (B_T - b(r,t)) Ca(r,t) + k^{off} b(r,t); \\
\frac{\partial b(r,t)}{\partial t} &= D_b \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial b(r,t)}{\partial r} \right) + k^{on} (B_T - b(r,t)) Ca(r,t) - k^{off} b(r,t); \\
\lim_{r \rightarrow 0} \left(-2\pi r^2 D_{Ca} \frac{\partial Ca(r,t)}{\partial r} \right) &= \sigma; \quad \lim_{r \rightarrow \infty} Ca(r,t) = Ca_0
\end{aligned}
\tag{1.16}$$

При этом следует заметить, что для Ca^{2+} К. Nakatani и соавторы использовали также и цилиндрическую симметричную постановку задачи с радиальной диффузией, которая позволяет оценивать величины коэффициента диффузии данного иона в ветвях деревьев [29]:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial Ca(r,t)}{\partial t} &= D_{Ca} \left(\frac{\partial^2 Ca(r,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial Ca(r,t)}{\partial r} \right); \\
Ca(r,0) &= Ca_{dark}; \\
\frac{\partial Ca(r,t)}{\partial r} + \alpha Ca(r,t) &= 0;
\end{aligned}
\tag{1.17}$$

Результаты моделирования показывают, что диффузия вносит значительный вклад в задержку распределения концентрации кальция в радиальном направлении в ветвях деревьев.

При рассмотрении пространственно-временных распределений концентраций ионов кальция следует учитывать то обстоятельство, что регуляторные изменения метаболизма обусловленные повышением его содержания в различных тканях и с учетом баланса трансмембранных токов [30] вызываются наличием лишь очень небольшого числа ионов [31]. Как отмечает в своей работе М.М. Matveev, данные эффекты с трудом описываются детерминистическими подходами и несоответствие их стохастическим методам нивелируется при количестве ионов кальция меньше 50 [32].

В некоторых случаях сферическая/радиальная симметрия учитывается при моделировании таких систем, которые, строго говоря, на первый взгляд, ею не обладают. Примером подобной модели может служить представленная в работах М. Moroni и соавторов численная оценка изменения концентрации ионов хлора во внутриклеточном окончании каналов в пэтч-пипетке. В этом случае изменение содержания Cl^- во времени вдоль центральной оси z пипетки может описываться радиально-симметричным уравнением:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C_{Cl^-}(z,t)}{\partial t} &= \frac{D_{Cl^-}}{A(z)} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(A(z) \frac{\partial C_{Cl^-}(r,t)}{\partial r} \right) \right]; \\
C_{Cl^-}(z_0, t \geq 0) &= C_{in}
\end{aligned}
\tag{1.18}$$

где $A(z)$ – площадь области нанесения раствора. Результаты моделирования показывают, что влияние диффузии ионов хлора на снижение токов, вызванное

агонистами, весьма ограничено и большинство наблюдаемых изменений в экспериментах обусловлено прямым эффектом Cl^- [33].

Вообще представленная в данном разделе относительно упрощенная краевая задача может являться хорошей основой для оценки различных физико-химических параметров биологической системы. В частности, радиальная диффузия от границы сферического источника может быть использована в качестве инструмента анализа состояния кислородных микропузырьков в крови, время разрушения которых может варьироваться от 10 с до 2-3ч в зависимости от реологических параметров крови и размеров пузырька [34].

В другом случае, описанном в работах R.M. Syamaladevi и соавторов, для бактерий на примере *Enterococcus faecium* была проанализирована возможность адаптации клеток к изменению влажности внешней среды. В этом случае при аппроксимации бактерии сферой радиуса $r=a$ постановка задачи для диффузии паров воды в среде имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial C(r,t)}{\partial t} &= D \left(\frac{\partial^2 C(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C(r,t)}{\partial r} \right); \\ C(0,t)|_{t=0} &= C_0; \\ C(r,t)|_{r=a} &= C_s; \quad t > 0;\end{aligned}\tag{1.19}$$

Данная задача имеет аналитическое решение:

$$\frac{C(r,t) - C_0}{C_s - C_0} = 1 + \frac{2a}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin \frac{n\pi r}{a} \exp \left(-\frac{Dn^2 \pi^2 t}{a^2} \right);\tag{1.20}$$

с помощью которого показано, что бактерия способна в кратчайшие сроки в секундном диапазоне адаптироваться к изменению влажности в окружающей среде [35].

Как уже было показано выше, для одномерного случая диффузионный подход находит широкое применение в практической медицине при диагностике и лечении опухолей. В частности, комбинированное описание роста, развития и гибели клеток позволяет количественно оценивать состояния глиомы [36]. В этом случае в качестве переменных в краевой задаче могут выступать не только функции

концентрации метаболитов, но и другие величины, такие как плотность популяции выживших или погибших клеток. Так в работе А.М. Stein и соавторов была построена модель, показывающая, что поведение делящихся клеток в центральной части опухоли и проникающих клеток описывается различными закономерностями. В частности для плотности мигрирующих и проникающих клеток в сферически симметричном случае справедливо [37]:

$$\frac{\partial u(r,t)}{\partial t} = D\nabla^2 u(r,t) + gu(r,t) \left(1 - \frac{u(r,t)}{u_{\max}} \right) - v\nabla_r \cdot u(r,t) + s\delta(r - R(t));$$

$$R(t) = R_0 + v_c t;$$
(1.21)

где g – внутренняя скорость роста, v_i – скорость ухода мигрирующих клеток из сердцевины опухоли, v_c – скорость увеличения радиуса опухоли. В результате моделирования было показано, что необходимо отдельно рассматривать популяции мигрирующих клеток и размножающихся в ее середине.

Необходимо подчеркнуть, что одним из важных преимуществ такого рода «простых» одномерных задач является общий смысл получаемых результатов моделирования. Рассмотренные модели представляют собой весьма важный пример сочетания относительно упрощенной постановки задачи и описания реального объекта. Как уже упоминалось, важнейшей особенностью данного типа задач является то, что описываемые ими объекты трехмерны, поэтому их решения могут быть использованы для количественных оценок градиентов метаболитов в самых различных биологических объектах. Иными словами, получив решение, можно на его основе получить количественную оценку функции концентрации на выбранном расстоянии с любыми угловыми координатами.

Однако в подобной простоте кроются и непреодолимые недостатки. Фактически простейшие одномерные модели нельзя в достаточной степени корректно использовать в случае «существенно» трехмерных биологических систем сложной архитектуры обладающий анизотропностью и асимметрией.

Отчасти данные недостатки простого одномерного подхода могут компенсироваться при рассмотрении двумерных объектов. Классическим примером в данном случае можно считать предложенную математическую модель

формирования пространственных структур хемотаксисными бактериями *E. Coli* [38]. В условиях диффузии аттрактанта, субстрата и бактерий в диапазоне переменных $0 < r < R; 0 \leq \varphi \leq 2\pi$ в численных экспериментах получены структуры, наблюдаемые в реальной системе, и исследована динамика их формирования. Хотя, строго говоря, тип симметричности системы в данном случае не имеет особого значения, тем не менее можно особо отметить объект, обладающий цилиндрической симметрией.

Особое место среди моделей распределенных систем занимает моделирование реакционно зависимой диффузии нескольких метаболитов. Данный тип моделей обладает некоторой дополнительной сложностью, поскольку, как правило, уравнения имеют зависимые нелинейные функции для метаболических потоков, граничные условия различны для различных метаболитов и в конечном итоге необходимо рассматривать еще и несколько компартментов. Подобные обстоятельства заведомо подразумевают проведение поиска решения системы ЧДУ численно. Великолепным классическим примером применения моделирования распределенной системы, содержащей несколько метаболитов, является моделирование диффузии протонов и бикарбоната вблизи мембран освещенных водорослей, обуславливающей формирование чередующихся кислотных и щелочных зон у ее поверхности [39].

1.3. Особенности описания распределения концентрации заряженных химических соединений с учетом электродиффузии

Одной из особенностей постановок задач в уравнениях (1.15-1.18), описанных в предыдущем разделе является то, что метаболиты, для описания пространственных распределений концентрации которых они используются, имеют электрический заряд. В том случае, когда речь идет о пространстве диффузии, в котором соблюдается условие электронейтральности и нет существенного распределения электрического поля подобный подход может применяться вполне эффективно. Тем не менее для широкого класса биофизических задач, сопряженных с

распределением электрического потенциала необходимо принимать во внимание электродиффузию с учетом внешнего поля. Подобный процесс описывается с использованием *уравнения Нернста-Планка* [40, 41]:

$$\vec{J}_i = -D_i \nabla c_i(r, t) - \frac{F}{RT} z_i D_i c_i(r, t) \nabla \varphi(r, t) + c_i(r, t) \vec{u}(r, t); \quad (1.22)$$

где D_i – коэффициент диффузии, z_i – заряд диффундирующего вещества, F , R , T – постоянная Фарадея, универсальная газовая постоянная и температура в Кельвинах соответственно. Величина концентрации метаболита $c_i(r, t)$ определяется с учетом изменения электрического потенциала $\varphi(r, t)$ и возможной скорости конвекции $\vec{u}(r, t)$ [42]. Для перехода к классической постановке задачи (1.1-1.2) в случае применения уравнения Нернста-Планка необходимо использовать также уравнением непрерывности:

$$\frac{\partial c_i(r, t)}{\partial t} = -\nabla \vec{J}_i; \quad (1.23)$$

что позволяет получить *уравнение Пуассона-Нернста-Планка*. Решение краевых задач для уравнений (1.22-1.23) можно получать как для одномерного случая [43, 44], так и для двумерных и трехмерных случаев [45], а также с учетом размеров диффундирующих ионов [46], возможных теоретических описаний течений ньютоновской несжимаемой жидкости [47].

Примечательно, что слагаемые правой части уравнений (1.22-1.23) имеют разное влияние на формирование градиента при различных условиях. Наибольшее влияние слагаемого, включающего электрический потенциал, наблюдается в ходе достижения электронейтральности и выравнивания потенциала, а то время как по достижению баланса наибольший вклад начинает вносить диффузионная составляющая первого слагаемого [48]. При этом необходимо отметить, что данное соотношение влияния процессов не имеет ярко выраженного порога по величинам параметров. В общем случае при рассмотрении пространственно-временных распределений заряженных соединений в среде с градиентами потенциала электродиффузионный подход следует рассматривать как предпочтительный. Так

для уже упомянутого выше примера распространения Ca^{2+} в среде в работах Y. Li показано, что при описании выброса кальция в дендритах наблюдаются существенные различия в результатах моделирования между краевой задачей для уравнений (1.22-1.23) и обычной диффузией. В частности распространение волны ионов кальция происходит с большей скоростью, длится дольше и инициируется меньшим порогом инозитол-3-фосфата при учете электродиффузии по сравнению с обычным диффузионным подходом [49]. Приведенные выше примеры указывают на необходимость применения подходов учитывающих многообразие физических процессов, происходящих в живых системах. И для этих целей очень удобным является использование разнообразных разработанных программных платформ, позволяющих проводить вычисления в сложных системах с мультифизическими постановками задач. Возможности использования подобных платформ будут рассмотрены в следующем разделе.

1.4. Возможности использования современных программных платформ для моделирования комбинированных процессов, происходящих в живой системе

В большинстве случаев, относящихся к описанию реальных биологических объектов решение краевых задач (1.1-1.2) невзирая на существование решений (1.3) приходится искать с использованием численных методов. Данный процесс является весьма трудоемкой задачей и это длительное время сдерживало широкое применение математического моделирования в биологии и медицине. С развитием вычислительной техники произошел качественный скачок в возможностях моделирования. Бурное развитие компьютерных технологий привело к появлению целого ряда программных пакетов для численного решения различных математических задач таких как MatLab[®], Mathematica, Maple, а также специализированных платформ для мультифизического моделирования: Ansys part of SYNOPSIS[®], COMSOL Multiphysics[®], FlowVision, ABAQUS. Каждый из этих программных продуктов имеет свои преимущества и недостатки. Тем не менее следует отметить, что в большинстве случаев разработчики реализуют схожий

набор технических инструментов для численного моделирования, делая акцент на модульность и особенности интерфейса в зависимости от предполагаемого удобства в решении задач. Перечень программного обеспечения и соответствующих интернет-ресурсов разработчиков представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Программное обеспечение и платформы для компьютерного моделирования и решения математических задач.

Название программного продукта	Web сайты разработчиков
MatLab®	https://uk.mathworks.com/products/matlab.html
Mathematica	https://www.wolfram.com/mathematica/
Maple	https://www.maplesoft.com/products/maple/index.aspx
Ansys part of SYNOPSIS®	https://www.ansys.com/
COMSOL Multiphysics®	https://www.comsol.com/
FlowVision	https://flowvision.ru/ru/
ABAQUS	https://tesis.com.ru/own_design/abaqus/index.php

В вышеупомянутых случаях речь идет о программных продуктах, предоставляемых по лицензии различного уровня. В то же время в некоторых случаях исследователи разрабатывают оригинальный подход, реализуя его в виде отдельного программного пакета, написанного какой-то научной группой или организацией и не предназначенный для широкого использования. В данном разделе будут рассмотрены избранные примеры, призванные продемонстрировать как основные возможности, так и возможные сложности и проблемы численного моделирования.

С некоторой условностью применение программных пакетов при моделировании биологических объектов можно охарактеризовать либо как использование программной среды для решения математических постановок задачи с использованием командного кода, либо как создание многокомпонентной модели за

счет модульной структуры платформы, при котором исследователь настраивает подготовленные узлы, описывающие соответствующие процессы. Второй подход как правило предполагает более сложное и структурированное программное обеспечение, предъявляющее особые требования к квалификации пользователя.

Наиболее удобно применять компьютерные платформы использующие модульное подключение для моделирования системы включающих одновременно нескольких физических процессов. В частности рассмотренные в предыдущем разделе процессы электродиффузии успешно моделируются в среде COMSOL Multiphysics, причем рассматриваются как одномерные [50, 51], так и двумерные задачи [52].

Одна из наиболее часто встречающихся областей применения мультифизических программных пакетов является модель двумерной нестационарной диффузии описывающей транспорт нутриентов и клеточную эволюцию в перфузионном биореакторе [53-56]. Рассмотрим принципы построения подобных моделей в COMSOL Multiphysics на примере работы M. Shakeel [57]. Для постановки математической задачи рассматривалась физическая система, при которой поры, высеивающие клетки, были помещены в рабочую камеру, в которую потоком приносились необходимые для роста метаболиты. Таким образом, модель позволяла описать основные особенности процесса тканевой инженерии, которые включали взаимодействие между ростом клеток, изменением проницаемости для материалов, возникшим вследствие клеточной пролиферации, течение потоков через среду и доставку метаболитов. Транспорт нутриентов к клеткам осуществлялся за счет конвекции и диффузии с учетом потребления метаболитов средой

$$\frac{\partial S(x, y, t)}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla S(x, y, t) = D_s \nabla^2 S(x, y, t) + G_s(N(x, y, t)S(x, y, t)) \quad (1.24)$$

где $\vec{u}$ – скорость конвекции, S – молярная концентрация нутриентов, D_s – коэффициент диффузии нутриентов, а G_s – заданная функция плотности клеток и концентрации нутриентов. Предполагается, что как конвекционный, так и

диффузионный поток нутриентов через границу x отсутствует, что приводит к появлению соответствующего граничного условия

$$\vec{n} \cdot \nabla S(x, y, t) = 0; \quad x = \pm L; \quad -L \leq y \leq L \quad (1.25)$$

В то же время для рассматриваемой системы возможно выполнение физических условий, при которых отсутствует диффузионный поток на границе $y = -L$. Данное состояние биореактора позволяет записать новые граничные условия:

$$\begin{aligned} S(x, y, t) &= S_0; & -L \leq x \leq L; & \quad y = L; \\ \vec{n} \cdot \nabla S(x, y, t) &= 0; & -L \leq x \leq L; & \quad y = -L; \end{aligned} \quad (1.26)$$

При этом в модели рассматривается также увеличение клеточной плотности за счет пролиферации и диффузии, которое определяется уравнением:

$$\frac{\partial N(x, y, t)}{\partial t} - D_n \nabla^2 N(x, y, t) = Q_n(x, y, t) \quad (1.27)$$

где D_n – коэффициент диффузии клеток, а Q_n – скорость их роста, которая определяется как

$$Q_n(x, y, t) = \lambda(S(x, y, t)) N(x, y, t) \left[1 - \frac{N(x, y, t)}{N_{\max}} \right] \quad (1.28)$$

$N_{\max}$ – максимальная плотность. Функция роста $\lambda(S(x, y, t))$ в (1.28) в общем случае является нелинейной, однако в данной работе рассматривается линейное приближение. При этом предполагается, что отсутствует поток клеток через границу биореактора, и что в начальный момент времени распределение клеток задается некоторой начальной функцией. Данные предположения приводят к следующим краевым и начальным условиям:

$$\begin{aligned} \vec{n} \cdot \nabla N(x, y, t) &= 0; & x = \pm L; & \quad y = \pm L; \\ N(x, y, 0) &= N_{init}(x, y); \end{aligned} \quad (1.29)$$

В качестве выбранного метаболита в системе использовался кислород, а также заданная функция плотности клеток и концентрации нутриентов. В результате моделирования было показано, что распределение клеток в биореакторе и общее

число клеток не зависят от их начальной плотности, но определяются проницаемостью материала.

Применение численных методов с использованием COMSOL Multiphysics позволяет также успешно моделировать процессы доставки лекарств [58-60], биосенсоры [61, 62] и развитие онкологических заболеваний [63-65].

В качестве еще одного характерного примера моделирования биологического объекта с использованием COMSOL Multiphysics можно привести построение модели секреции инсулина изолированным панкреатическим островком [66]. Без введения детализированного представления о распределении совокупности β -клеток островок рассматривается в качестве отдельной свободной либо инкапсулированной сферы диаметрами 100 и 150 мкм. Толщина капсулы составляет также 150 мкм. Данный островок размещается внутри цилиндрической трубы с направленным набегающим потоком. Зона диффузии рассматривается как внутри самого островка для внутри произведенного инсулина, так и от поверхности островка во внутреннем пространстве трубки, с той, однако, особенностью, что в случае инкапсулированного островка набегающий поток локализован дальше от поверхности источника диффузии и сама оболочка характеризуется другими значениями коэффициентов диффузии. Таким образом, в физическом прототипе удастся непосредственно учесть неоднородность исходного биологического объекта. Гидродинамический поток для несжимаемой жидкости определяется в соответствии с уравнением Навье-Стокса при условии постоянной вязкости (ньютоновское течение)

$$\begin{aligned}\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} - \eta \nabla^2 \vec{u} + \rho (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} + \nabla p &= \vec{F}; \\ \nabla \cdot \vec{u} &= 0;\end{aligned}\tag{1.30}$$

где $\rho, \eta, p, \vec{F}$ обозначают плотность, вязкость, давление и объемную силу соответственно. Первое уравнение представляет собой уравнение баланса в каждый момент времени, а второе соответствует условию непрерывности для несжимаемой жидкости. Наряду с этим условием само уравнение диффузии для рассматриваемых метаболитов имеет вид:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (-D \nabla c) = R - \vec{u} \cdot \nabla c$$

В качестве граничных условий используются различные предположения для состояния потоков и концентраций на границе. В частности, для конвекционной и диффузионной модели для сферических островков задается условие непрерывности, а на стенках справедливо предположение об изолированности и симметрии:

$$\vec{n} \cdot (-D \nabla c + \vec{u} \cdot c) = 0$$

Для внешнего потока конвекционный поток используется для инсулина, кислорода и глюкозы. Таким образом, справедливо:

$$\vec{n} \cdot (-D \nabla c) = 0$$

Для внутренних потоков для всех моделируемых компонентов приток принимался равным нулю. Рассматриваемая модель решалась как нестационарная задача с пошаговой временной шкалой. Для пространства диффузии и конвекции в программном пакете была выставлена особо точная шкала сетки с количеством 5000-10000 элементов ячейки в моделируемой области. Необходимо отметить, что в данной модели впервые рассматривается всесторонний подход влияния пространственного распределения концентрации глюкозы и кислорода на секрецию инсулина, достигаемый путем использования в расчетах выражений для данного процесса в явном виде, зависящих от нестационарных концентраций упомянутых метаболитов. В результате моделирования удастся показать, что инкапсулированные островки в значительной степени (20-25% по скорости) теряют способность к секреции инсулина по сравнению со свободными островками в условиях гипоксии. Причиной этого можно считать то обстоятельство, что на фоне общего снижения секреции инсулина в условиях недостатка кислорода закрытые островки в большей степени страдают от снижения pO_2 в среде, в особенности при повышенном уровне глюкозы. Как было показано ранее в аналогичной модели, подобные условия особенно негативно сказываются на центральной части больших островков диаметром 200 мкм, что может приводить к развитию некроза [67]. В

дальнейшем при моделировании данной системы авторами было показано, что свободные островки человека выделяют меньше инсулина на единицу массы, чем островки крысы и с меньше выраженным пиком первой фазы [68].

Примечательной уже упоминаемой особенностью мультифизического подхода является возможность включать в моделирование самые различные процессы, переопределяя параметры уравнений за счет решения дополнительных задач. Примером подобного применения COMSOL Multiphysics является выполненное в работе Nava и соавторов [69] моделирование пространственно-временных изменений коэффициента диффузии транскрипционных факторов под действием деформации клеточного ядра при взаимодействии со сложной структурированной ячейкой, полученной на основе гибридного органически-неорганического материала SZ2080 [70, 71]. Непосредственное моделирование отдельной клетки, аппроксимированной сферами с радиусами 5 мкм и 10 мкм для ядра и внешней мембраны соответственно, проводилось с дискретизацией 98 000. В результате было показано, что значительное растяжение как самой клетки, так и ее ядра приводит к существенному увеличению внутреннего потока транскрипционного фактора, обусловленному изменением тензора диффузии.

Примером использования программного пакета “Mathematica” software (Wolfram Research, Champaign, IL) является построение модели цилиндрически симметричной диффузии нуклеотидов и креатинфосфата в миоцитах с учетом взаимного их превращения [72]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial ATP(r, z, t)}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 ATP(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{\partial ATP(r, z, t)}{r \partial r} + \frac{\partial^2 ATP(r, z, t)}{\partial z^2} \right] - J_{ATPase} - J_{AK} - J_{CK} \\ \frac{\partial AMP(r, z, t)}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 AMP(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{\partial AMP(r, z, t)}{r \partial r} + \frac{\partial^2 AMP(r, z, t)}{\partial z^2} \right] - J_{AK} \\ \frac{\partial CrP(r, z, t)}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 CrP(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{\partial CrP(r, z, t)}{r \partial r} + \frac{\partial^2 CrP(r, z, t)}{\partial z^2} \right] - J_{CK} \\ ATP(R, z, t) = ATP(-R, z, t) = ATP(r, 0, t) = ATP(r, L, t) = A_1 \\ ATP(R, z, t) = ATP(-R, z, t) = ATP(r, 0, t) = ATP(r, L, t) = A_2(A_1) \\ CrP(R, z, t) = CrP(-R, z, t) = CrP(r, 0, t) = CrP(r, L, t) = A_3(A_1, A_2) \end{array} \right.$$

Численные расчеты показали, что существует необычное свойство внутриклеточного пространства, при котором небольшое уменьшение уровня АТФ в окружающем цитозоле приводило к значительному падению концентрации данного нуклеотида внутри миофибриллы. Подобное падение является критическим для жизнедеятельности клеток, поэтому необходимо было выяснить его возможную физическую природу. Дальнейший анализ диффузии в отдельных структурах миоцитов показал, что существует значительный (с различием в 10^3 – 10^5) диффузионный барьер, скрывающий метаболиты в субмембранном пространстве, создавая тем самым дефицит энергетического обеспечения и обуславливая необходимость специальных челночных механизмов [73]. При этом зона пониженного содержания АТФ индуцирует появление фокуса избыточного натяжения, ухудшающего мышечное сокращение и увеличивающего вероятность повреждения сарколемы [74].

1.5. Аномальная диффузия метаболитов в биологических объектах и способы ее количественного описания

Следует обратить внимание, что в целом ряде случаев удастся наблюдать распространение метаболитов в клетках и тканях, скорость которого не соответствует обычной диффузии. Подобное явление носит название *аномальная диффузия*, и оно не подчиняется закону Фика [75]. Если для обычного случая справедливо:

$$\langle \delta^2 \rangle = 6D_{\alpha}t$$

то в случае аномальной диффузии имеем:

$$\langle \delta^2 \rangle = 6D_{\alpha}t^{\alpha}$$

При этом если $0 < \alpha < 1$, то процесс называется *субдиффузионным* [76, 77], а если $1 < \alpha < 2$, то *супердиффузионным*, причем $\alpha = 2$ является баллистическим лимитом [78]. Сопоставление расчетов и экспериментальных данных указывает на

то, что транспорт вдоль микротрубочек цитоскелета и диффузия в цитозольной фракции *Xenopus egg* флуоресцентных частиц размером $1,019 \pm 0,018$ мкм демонстрирует отклонения от классического закона Фика и может быть аппроксимирована фракциональным броуновским движением и алгоритмом разновременных временных шагов соответственно [79]. Примером неклассической диффузии может служить, в частности, движение белков в декстрановых растворах, для которых с помощью методов флуоресцентной спектроскопии было показано, что распространение белка в пространстве относится к субдиффузионному типу (предельное значение $\alpha=3/4$) [80].

Пространство цитоплазмы клеток следует рассматривать как гетерогенную неоднородную структуру, в которой существует большое число мест связывания. Это обстоятельство существенно ограничивает представления о свободной диффузии, в особенности высокомолекулярных химических соединений – биологических полимеров и везикул на субклеточном уровне [81]. В растворах, содержащих белки в концентрации, сопоставимой с уровнем белков в биологических объектах, диффузия больших белков и агрегатов может быть на несколько порядков медленнее, чем аналогичный процесс в разбавленных растворах [82].

Причиной проявления аномальной диффузии можно считать неоднородность и анизотропию живой среды. Любой биологический объект характеризуется довольно высокой степенью гетерогенности. Это означает, что для большинства природных молекул необходимо, некоторым образом, учитывать различия в процессе диффузии в отдельных областях, характеризующихся различными по величине физико-химическими параметрами. В ряде случаев подобную неоднородность и не изотропность пространства диффузии удастся количественно оценивать и учитывать при рассмотрении частных случаев решения краевых задач для уравнений реакции-диффузии. Одним из наиболее характерных примеров подобного подхода можно с полным основанием считать головной мозг, поскольку в нем в силу особой структуры и свойств органа можно выделить внеклеточное пространство, которое принято характеризовать двумя параметрами: объемом

внеклеточной фракции α и его искривленность λ , которые будут рассмотрены ниже. В основном средняя ширина межклеточного пространства составляет около 200 Å, однако оно может значительно варьироваться и составлять до 20% от общего объема мозга [83]. Моделирование Монте-Карло указывает на то, что геометрические ограничения, включая микродомены так называемого «мертвого пространства» (dead-space), препятствуют диффузии [84]. Данное обстоятельство позволяет рассматривать теоретические основы для описания распространения различных молекул в живой ткани на основании отклонения процесса от классической диффузии. Подобный подход подробно изложен в работах Е.Б. Постникова и соавторов [85]. Основой данного подхода является то обстоятельство, что даже если макроскопическое средне-квадратное смещение следует обычной линейной зависимости от времени, типичной для обычного Броуновского движения, функция распределения вероятности $n(\vec{r}, t)$ (которая эквивалентна измеряемому распределению концентраций химических соединений, получаемому в экспериментах с исходным точечным источником) следует не Гауссовскому, а Лапласовому распределению в N -мерном пространстве [86]:

$$n(\vec{r}, t) \sim \frac{1}{\langle D \rangle t^{N/2}} \exp\left(-\frac{|\vec{r}|}{\langle D \rangle t^{1/2}}\right)$$

где $\langle D \rangle$ эффективная диффузивность. В дальнейшем подобное изменение приводит к тому, что необходимо учитывать изменение диффузионных свойств среды в пространстве и таким образом сформулировать уравнение Фоккера-Планка для $n(\vec{r}, t)$ в виде [87]:

$$\frac{\partial n(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot \left[(1 - \alpha) \nabla D(r) + D(r) \nabla \right] n(\vec{r}, t);$$

При этом в случае $\alpha = 0$ подразумевается существование ловушек в виде «мертвых зон» для диффундирующего вещества и процесс распределения соответствует модели Ито. При $\alpha = 1$ для диффундирующего вещества возникают

барьеры и процесс соответствует подходу Хёгги-Климонтовича (классической диффузии по 2 закону Фика) [87].

Приведенные выше особенности нашли свое отражение в описании распространения химических соединений в тканях головного мозга. Для того чтобы описать диффузию в этой области, С.Nicholson, и J.M. Phillips предложили следующий подход [88]. Для начала рассмотрим элементарный репрезентативный объем (REV) мозга, который достаточно велик, чтобы включить достаточно клеточных элементов для обеспечения усреднения, и в то же время достаточно мал для того, чтобы быть охарактеризованным некоторыми локальными значениями существенных параметров. Если принять величину данного объема за V , а объем межклеточного пространства, в котором происходит диффузия, за V_0 , то можно задать упомянутый выше параметр, называемый *объемом фракции* или *пористостью*:

$$\alpha = V_0/V$$

Для описания диффузии в неоднородной среде авторы предлагают использовать параметр *кривизны*, которая в общем случае будет характеризоваться тензором второго порядка, однако может быть редуцирована до скалярного параметра кривизны λ , характеризующего эффективный или кажущийся (скалярный) коэффициент диффузии

$$D^* = D/\lambda^2$$

Окончательно уравнение диффузии может рассматриваться для случая свободной концентрации метаболита с учетом описанных выше параметров [89]:

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = D^* \nabla^2 C(\vec{r}, t) + \frac{s(\vec{r}, t)}{\alpha};$$

где $s(\vec{r}, t)$ – функция плотности источников.

Ряд авторов используют вместо параметра кривизны величину *диффузионной проницаемости*, определенную как [90]:

$$\theta = \frac{D^*}{D} = \frac{1}{\lambda^2}$$

Для того чтобы получить взаимосвязь между кривизной и объемом фракции, необходимо ввести понятие *плотности вероятности* $\Phi(\vec{r}, \vec{\delta})$ для диффундирующей частицы внутри внеклеточного пространства, находившейся в точке $\vec{r} = (x_1, x_2, x_3)$ в момент времени t быть обнаруженной в точке $\vec{r} + \vec{\delta}$ через некоторое короткое диффузионное время τ . Тогда в пространстве будет задан симметричный тензор с элементами:

$$D_{ij}^* = \frac{1}{\tau} \iiint_{-\infty}^{\infty} \frac{\delta_i \delta_j}{2} \langle \Phi(\vec{\delta}) \rangle d\vec{\delta}$$

И уравнение диффузии в сложной анизотропной и макроскопически однородной среде с эффективным тензором диффузии D_{ij}^* примет вид:

$$\frac{\partial \langle c(\vec{r}, t) \rangle}{\partial t} = \sum_{i,j} D_{ij}^* \frac{\partial^2 \langle c(\vec{r}, t) \rangle}{\partial x_i \partial x_j}$$

В случае макроскопической изотропности пространства и гомогенности окружения функция плотности вероятности радиально симметрична, что приводит к редукции тензора D_{ij}^* до скалярной величины:

$$D^* = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 D_{ii}^* = \frac{1}{3\tau} \iiint_{-\infty}^{\infty} \frac{\delta^2}{2} \langle \Phi(|\vec{\delta}|) \rangle d\vec{\delta}$$

В результате численного моделирования диффузии 5000 молекул в течение 1 сек. за 106 шагов в 2D и 3D образцах (величина элементарной ячейки $3 \times 3 \times 3$ мкм) методом Монте-Карло с использованием программного обеспечения MCell [91, 92] на различных рабочих станциях Linux удалось получить соотношения между диффузионной проницаемостью и объемом фракции:

$$\theta = \frac{1}{2 - \alpha} \quad \text{2D-окружение}$$

$$\theta = \frac{2}{3 - \alpha} \quad \text{3D-окружение}$$

При этом необходимо отметить, что для широкого круга взрослых представителей фауны, таких как рыбы, амфибии, рептилии, а также определенные млекопитающие (мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки и человек) измеренная величина пористости мало изменчива ($\alpha \sim 0,2$) [93]. В то же время параметр кривизны значительно более вариабелен и может так же, как объем фракции, находиться в довольно узком диапазоне $\lambda \sim 1,5-1,6$ для малых молекул (таких как сахароза [94, 95]), и одновременно превышать 2 для тяжелых молекул (3 kDa декстран [96] и лактоферрин [97]).

Рассмотренные в данном разделе примеры указывают на возможные особенности применение физических методов для описания распределения концентрации химических соединений в биологических объектах. В то же время следует обратить внимание на то, что причиной появления особых аномальных свойств диффузионного процесса во многом можно считать сложную структуру биологического объекта и пространственную неоднородность процессов внутри него. Если провести явную локализацию значений физико-химических параметров в пространстве предполагаемого фантома и выделить области с однозначно интерпретируемыми свойствами, то классические методы описания распределенных систем будут вполне применимы. Для этой цели необходимо прежде всего создать цифровой фантом рассматриваемой области. Основным методам его создания, известным на сегодняшний день будет посвящен следующий раздел.

1.6. Представление различных биологических структур в виде виртуальных компьютерных фантомов

Представленные в предыдущих разделах модели позволяли количественно описывать диффузию метаболитов с использованием некоторой постановки

краевой задачи для уравнения параболического типа. Однако необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что, невзирая на реальную адресацию к пространству объекта, его представление в подавляющем большинстве случаев можно с полным основанием назвать весьма упрощенным. Практически всегда геометрия границы диффузионной задачи, а также сама область диффузии описывались простейшими геометрическими фигурами. Отчасти это объясняется тем, что численное решение краевой задачи удобно проводить в довольно ограниченном по типу и простом наборе геометрических тел – шар в неограниченном пространстве, несколько шаров, шар на плоскости и пр. Однако более важным является то обстоятельство, что дизайн фантома для описания реального биологического прототипа крайне непростая и фактически не решенная задача, поскольку она требует не только воспроизведение геометрической формы объекта, но (и это не менее важно) и придание этой форме соответствующих физико-химических свойств.

Поэтому для того, чтобы проводить численное моделирование исследователю необходимо прежде всего определить область предполагаемого моделирования. Именно эта стадия алгоритма позволит непосредственно задать граничные и начальные условия для краевой задачи, а также определить вид уравнения в моделируемой области. Для создания фантома биологического объекта существует несколько возможных подходов. Прежде всего это создание объекта на основании полученных изображений. На сегодняшний день существует весьма развитая технология описания и представления пространственных виртуальных изображений самых различных объектов и данное направление технологии с успехом используется в прикладных медицинских целях. В настоящее время в радиобиологии широко используются численные фантомы тела человека совместно с транспортными кодами, реализующими метод Монте-Карло. При использовании этих фантомов точность оценки дозы ионизирующего излучения в глубокозалегающих органах зависит от качества моделирования композиции и материального состава тканей человеческого тела [98, 99].

Для создания компьютерных фантомов можно использовать специализированные программные пакеты, такие как 3ds Max (разработка компании Autodesk) – полнофункциональная профессиональная программная система для работы с трехмерной графикой или Delcam PowerSHAPE (разработка фирмы Delcam plc) – мощный гибридный инструмент для проектирования изделий сложных форм. С помощью второго программного пакета были выполнены такие прикладные медицинские задачи, как моделирование аортального клапана человека [100] и моделирование органов женского таза для профилактики интраоперационных осложнений в гинекологии [101].

Ранние наиболее простые модели основывались на применении геометрических примитивов (цилиндр, сфера, параллелепипед, конус, эллипсоид вращения и т.д.). Именно так были созданы математические фантомы человека [102, 103]. У них допускается вариабельность анатомии и степень детализации. Они могут быть сделаны достаточно реалистично, но простота уравнений, определяющих форму фантома, ограничивает точное моделирование формы органов. Поэтому в настоящий момент требованием для всех пространственных моделей является их способность точно отражать анатомию моделируемого объекта. Такое требование обусловило появление и дальнейшее развитие фантомов, созданных с помощью неоднородных рациональных В-сплайнов (NURBS-фантомы) [104].

Неоднородные рациональные В-сплайны широко применяются в компьютерной графике для описания сложных трехмерных поверхностей [105]. Важным достоинством поверхностей, построенных с помощью NURBS, является возможность их быстрого изменения, что очень важно при учете биологической вариабельности анатомии объектов или их движения во время получения снимков. Благодаря этому у них есть возможность реалистично воспроизводить анатомические структуры и их движения без жесткой привязки к данным какого-то конкретного пациента

NURBS-фантомы находят самое широкое применение в различных областях медицины [106]. Одной из областей приложения NURBS является травматология. Работы, посвященные моделированию шейного отдела позвоночника, являются

доказательствами применимости методик, основанных на NURBS. При этом в работах воспроизводятся не только внешние контуры тел позвонков и их отростков, но и связочный аппарат позвоночника, форма и структура межпозвоночных дисков. Сами цели моделирования могут быть самыми разными. В работе [107] авторы исследовали зависимость появления микротравм в отделе позвоночника (С3-С6) от силы и направления внешнего воздействия. S. На [108] воспроизвел функциональные состояния шейного отдела (С3-С6), связанные с дефектами межпозвоночных дисков и их протезированием материалами с различными механическими свойствами. При этом отдельное внимание уделяется верхним шейным позвонкам – С1, С2 [109] в силу особенностей их формы и специфики характерных травм. Однако шейный отдел позвоночника не является единственным объектом моделирования для нужд травматологии: некоторый интерес представляет модель руки с кистью [110], которая включает в себя не только костно-связочный аппарат, но и основные мышцы.

Но наибольшее развитие графическое моделирование достигло в кардиологии. Все работы в данной области можно условно разделить на 3 группы:

- 1) исследования кинематики и динамики сердца и/или его сократительной способности;
- 2) исследования перфузии и ее нарушений в миокарде;
- 3) исследование связи между нарушением кровоснабжения миокарда и ухудшением его сократительной способности.

Одной из первых публикаций по кинематике миокарда была статья J. Huang и соавт., в которой были изложены принципы и результаты моделирования. Кроме того, в вышеуказанной работе был введен алгоритм приближения модельных данных к экспериментальным и оценка того, насколько успешно такое приближение было выполнено [111]. В большинстве работ, посвященных этой тематике, традиционно моделируют движение только левого желудочка. Во всех исследованиях подобного рода принято использовать цилиндрическую и/или сфероидальную системы координат, что обычно обосновывается формой желудочков. Наиболее полная модель была представлена в работе N.J. Tustison и

А.А.Amini, в которой основное внимание уделено анатомическому комплексу «левый желудочек – правый желудочек», а также приведен сравнительный анализ при выборе той или иной системы координат (декартовой, цилиндрической, сфероидальной) [112].

Другой подход в изучении сердечной деятельности заключается в исследовании кровоснабжения миокарда с целью обнаружения участков со сниженной перфузией. Данная группа работ интересна тем, что при разработке методов, позволяющих обнаружить дефект кровоснабжения, исследователи наряду с ПЭТ-КТ пациентов используют фантом грудной клетки, построенный с помощью сплайнов (NCAT) [113, 114]. Данный фантом позволяет воспроизводить нормальную сердечную активность в сочетании с дыхательными движениями. Этот фантом основан на применении NURBS к данным реальных снимков грудной клетки. Кроме того, фантом позволяет включать дефекты кровоснабжения миокарда, концентрацию радиоактивной метки вне сердца. Большим плюсом программного кода данной модели является то, что он открыт. Таким образом, исследователи имеют возможность модифицировать фантом под нужды области своих интересов. Например, в работе [115] для проверки чувствительности исследуемого статистического метода к величине сердечной недостаточности авторы внесли изменения, позволяющие задавать границы левого желудочка и размер ишемизированного участка.

Другим примером модификации фантома может быть работа А. I. Veress и соавторов [116], где сердце было представлено как совокупность большого количества объемов (так называемых конечных элементов), каждый из которых обладал переменной во времени упругостью, которая в свою очередь зависела от внутриклеточной концентрации кальция. При развитии этой модификации фантома был несколько изменен подход к моделированию поведения ишемизированных участков. Данная модель была ответом на введение методики, подкрепленной аппаратным обеспечением и позволяющей наряду с МРТ сердца определять внутриклеточное содержание кальция (так называемое кальциевое число).

Третьей областью применения NURBS является неврология. Здесь значительная часть работ посвящена 3D-реконструкции нейроанатомических атласов. Примером полученного в результате реконструкции атласа может быть работа [117]. Помимо этого существуют исследования, в которых с помощью томограмм ЯМР и последующего приближения формы базальных ганглиев измерялся их объем [118].

Появление микро ПЭТ-КТ и ультра ПЭТ-КТ позволило проводить исследования методик построения изображений на животных. Благодаря этому был создан проект MOBY [119]. В нем авторы смоделировали организм мыши целиком. В модель были включены сердечная деятельность и дыхательные движения, включающие в себя движения самих легких, а также грудной клетки, диафрагмы и смещения сердца. Модель была интегрирована в программу, позволяющую получать изображения, сходные с томограммами и сцинтиграммами живой мыши.

Рассмотренные выше способы создания фантома тем не менее не вполне приспособлены для моделирования пространственно-временных градиентов концентраций метаболитов, поскольку необходимо получать цифровые объекты на основании прежде всего изображений клеток и тканей. [120, 121]. Подобное направление также является весьма успешным и с помощью компьютерного моделирования удалось получить реконструкцию ткани для антропоморфной груди [122], сердца [123], кардиоваскулярных структур [124], мозга [125], а кроме того создать детализированный фантом человека [126, 127]. Следует обратить внимание на то, что структура ткани должна быть реконструирована в мельчайших деталях для того, чтобы сделать возможным последующее моделирование. Подобная реконструкция была выполнена для нескольких случаев ультраструктурного анализа гиппокампа: скопление отростков нервных клеток (hippocampal neuropil) [128, 129], соматосенсорной коры крыс [130], и нервной ткани [131, 132]. Детализированные структуры были собраны по количеству клеток, распределению, форме и особенностям отдельных участков структуры гиппокампа взрослого мозга [133] и анатомических морфологических паттернов пирамидальных нейронов в Слое 5 моторной коры [134]. Кроме того, реконструкция успешно выполняется и для субклеточных компонентов, включая трехмерную структуру нейронных

митохондрий [135], митохондрий найденные в аксонах, дендритах и соме внутри гиппокампа взрослых мышей [136], и локализацию синапсов на мембране нейронов [137]. Полученные результаты, рассмотренные выше показывают возможности получения цифровых трехмерных объектов, соответствующих определённым биологическим прототипам. Тем не менее при всех успехах в данном направлении существует несколько серьезных препятствий для теоретического описания пространственно-временных распределений концентрации метаболитов. Они будут рассмотрены в следующем разделе.

1.7. Основные сложности при оценке пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов

Проведенный в предыдущих разделах анализ литературы позволяет выявить несколько серьезных проблем, усложняющих теоретическое описание градиентов метаболитов в биологических объектах. Все они являются в некотором смысле различными сторонами одного главного вопроса, который ставится перед исследователем в ходе выполнения работы. Его можно сформулировать следующим образом: «Как нужно правильно выбрать и создать объект моделирования, чтобы корректно описать происходящие в нем процессы с правильной локализацией и придать всем частям объекта верные природные свойства?» Из попытки ответить на этот основополагающий вопрос и возникают все упомянутые сложности.

Прежде всего уравнение конвекционной реакции-диффузии должно формулироваться и решаться для трехмерного случая. Это позволит учитывать анизотропию и реальную неоднородность рассматриваемой системы. С учетом того, что процессы, описываемые слагаемыми в уравнении, локализованы по-разному и с различными параметрами в различных областях системы, нужно иметь возможность учитывать это при получении решения. Физические процессы такие как конвекция раствора и формирование электрического поля необходимо учитывать принимая во внимание упомянутую трехмерность и неоднородность

объекта. И наконец важнейшим моментом является формирование границы области моделирования и задание корректных граничных условий для различных частей рассматриваемых поверхностей. Данное обстоятельство в некотором смысле является краеугольным камнем, обеспечивающим успешность и эффективность теоретического анализа нестационарных градиентов метаболитов в живых системах.

На протяжении нескольких десятилетий были предприняты попытки к реализации подобного подхода в нескольких программных пакетах, которые специализированы на решении задач реакции-диффузии в сочетании с сложной структурой исследуемого объекта. В частности, метод **Smoldyn** представляет моделирование совокупности химической реакции с пространственным разрешением, которое сосредотачивается на масштабе отдельных молекул [138]. Используя интуитивную картину химических реакционных систем, каждая молекула обрабатывается как точечная частица, которая свободно диффундирует в трёхмерном пространстве. На примере сигнального ответа ферромона в культуре дрожжевых клеток показано, что по сравнению с популярными симуляторами MCell и ChemCell, во многих случаях Smoldyn был более точным, более вычислительным эффективным и простым в использовании [139]. Показано, что Smoldyn лучше всего подходит для масштабированных систем с шкалой длины между нанометрами и несколькими микронами, со временными шкалами от десятков наносекунд до десятков минут и до примерно 10^5 отдельных молекул [140] [141]. Еще программная среда – **STEPS** - это имитационная платформа для стохастического моделирования систем с сочетанием уравнений реакции-диффузии и сложных трёхмерных граничных условий [142, 143], успешно примененная в частности для моделирования вспышки концентрации кальция как в отдельной ветви нейрона Пуркинье [144] так и для полной морфологии дендрита [145]. В целом развивается целый ряд направлений по созданию виртуальных клеток и тканей, объединяющий различные вычислительные системы [146] и применяющиеся для моделирования роста нейронов [147], синаптической пластичности [148], управления пространственно-временных осцилляций кальция

и сАМФ [149], изучения влияния геометрии синаптической щели на модулирование вероятность открытия NMDA рецепторов [150]. Особое место занимает пакет программного обеспечения **SMART** (Spatial Modeling Algorithms for Reactions and Transport), который учитывает высокоуровневые пользовательские спецификации, описывающие пути клеточной сигнализации, а затем собирает и решает связанные с этим математические системы [151]. При использовании структур реконструкции биологических объектов упомянутые примеры тем не менее не масштабируются систематически на мульти доменные системы и не включают явление конвекции.

Если же рассматривать современные методы медицинских исследований пациентов, то в этом случае автоматическое создание цифрового фантома при проведении обследования, к сожалению, не дает возможности сразу реализовать подход, связанный с моделированием, поскольку изображение как правило требует перекодировки и адаптации для систем программ, выполняющих численное решение краевых задач. Методический путь, позволяющий обойти данное затруднение открыл бы перспективы для непосредственного использование теоретического моделирования в диагностических целях при клинически исследованиях.

Таким образом, анализ существующих литературных данных показывает, что нерешенной 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, конвекцию, реакции ферментов, мембранный транспорт) в сложной гетерогенной геометрической структуре. Это и явилось предпосылкой для настоящего исследования. Нужно разработать методический подход, корректно описывающий процессы конвекции и реакции-диффузии и электродиффузии с учетом его универсальной применимости для описания различных биологических объектов. Следующая Глава посвящена общим предпосылкам данного вопроса и возможностям моделировать гетерогенности биологического объекта с использованием упрощенных подходов.

Глава 2. Общая методическая постановка задачи поиска пространственных распределений концентрации в реальных биологических объектах и ее реализация для пространственной локализации свойств активной среды¹

Как уже упоминалось выше для того, чтобы осуществить количественную оценку пространственно-временных распределений концентрации метаболитов в реальных гетерогенных биологических объектах необходимо построить **структурно-функциональный фантом**, состоящий из цифрового 3D фантома, разделенного на отдельные домены, соответствующие биологическим компартментам. В дальнейшем в доменах следует корректно описать локализованные в них физические процессы и задать распределение соответствующих параметров. Исходным краеугольным камнем, определяющим, по сути, саму возможность последующего моделирования на примере реального объекта является создание уже упомянутого цифрового геометрического фантома. Данный процесс в огромном количестве случаев является сложнейшей задачей, и любая возможность его упростить или модифицировать в сторону облегчения исполнения представляет огромный практический интерес. В данной Главе рассматривается общий подход по заданию исходной задачи моделирования, а также первый возможный метод, позволяющий на этапе получения пространственного распределения концентрации метаболитов обойти непосредственно процесс изначального построения цифрового фантома биологического объекта полностью в явном виде. В этом случае возможно построение градиента концентрации метаболита, который будет зависеть лишь частично от структуры рассматриваемого объекта, при этом отражать гетерогенность его пространственной структуры.

Важной особенностью данного подхода является принципиальная возможность интеграции расчетных процедур в программное обеспечение медицинского

¹ При подготовке данной главы диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Список на стр 339-343: [2], [3], [12], [15], [17], [18], [25], [36].

диагностического оборудования, что обеспечит возможное широкое применение метода. Для того, чтобы сформулировать упомянутый алгоритм необходимо последовательно рассмотреть возможности использования решения упрощенных постановок краевых задач для анализа распределений концентраций в биологических объектах. Подобные постановки имеют несколько возможных реализаций, каждая из которых делает возможным оценку при заданных условиях. При том необходимо обратить внимание, что упрощение математической формулировки опирается на особенность исходной биологической постановки задачи, оправданной в определенных обстоятельствах. Изначально необходимо обратить внимание на особенности строения и свойств биологических объектов, определяющих формирование градиентов между отдельными областями внутри них. Этому посвящен следующий раздел данной Главы.

2.1. Особенности реальных биологических объектов, влияющие на формирование пространственного распределения концентрации метаболитов

Роль конвекции и диффузии в формировании пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в биологическом объекте критическим образом зависит от особенностей геометрии рассматриваемой области и физико-химических и регуляторных свойств относящейся к ней среды. В ряде случаев столь значительные особенности клеток, тканей и органов сформировали очень критический взгляд на вопросы диффузии метаболитов в составе клетки. В частности, высказываются предположения, что только очень небольшие участки клетки могут быть контролируемы диффузионными процессами в контексте сродства метаболитов [152]. В ряде случаев роль диффузии в регуляции процессов уменьшается по причине различий во времени протекания процессов. Так, можно с полным основанием утверждать, что в мышцах метаболические процессы представляются в основном подконтрольными протеканию реакций и незначительно лимитированы диффузией [153].

Многие особенности пространственной организации тканей и органов в организме с точки зрения градиента химических соединений являются принципиальной частью его устройства. Существование распределенных систем в биологическом объекте подчас обусловлено не только его неоднородностью или геометрической протяженностью, но и принципом функционирования и регуляции. Далеко не всегда процессы производства метаболита локализуются непосредственно в месте его потребления, и это носит глобальный и, если можно так выразиться, системный характер. Так, например, хорошо известно, что энергетическое обеспечение нейронов теснейшим образом зависит от состояния энергетического метаболизма астроцитов, причем последние могут эффективно корректировать и предотвращать возможные состояния, предшествующие формированию патологии на молекулярном уровне [154]. Поэтому перенос метаболитов через мембраны от одного компартмента к другому и от одного типа клеток к другому представляет собой часть единого устройства и архитектуры биологического объекта.

Примечательно, что понимание скорости и количественного описания подобного переноса в значительной степени зависит от знаний о транспортных системах, переносчиках и их скоростях. Во многих случаях выявление новых транспортных систем позволяет по-другому взглянуть на распространение метаболитов. Так, на культуре астроцитов экспериментально показано, что переносчик глицина GlyT2 присутствует в этих клетках наряду с уже известным GlyT1. Причем следует отметить, что GlyT2 обладает существенно большим сродством к глицину, нежели упомянутый аналогичный транспортер, и это обстоятельство позволяет по-новому взглянуть на регуляцию концентрации данного нейротрансмиттера в нервной терминале [155]. Сказанное выше позволяет, в частности, объяснить тот факт, что если рассматривать биологическую ткань в целом, то ее свойства в контексте диффузии могут быть анизотропными. Представленные выше наблюдения говорят о том, что транспорт в нервной ткани может иметь некоторое выделенное направление. Поэтому вовсе не удивительно, что и диффузия в различных скелетных мышцах также является анизотропной. Радиальная диффузия

медленнее, чем аксиальная диффузия для таких малых молекул, как вода [156], фосфокреатин, АТФ [157], аргинин фосфат [158], а также и для крупных молекул, таких как мРНК [159]. Уменьшение радиального коэффициента диффузии зависит от времени, причем падение длится до 100-200 мс, пока величина D не достигнет стационарного значения [157, 158].

В подобной ситуации особое значение имеет получение разнообразных эмпирических зависимостей между коэффициентами диффузии и параметрами химических соединений. В частности, для скелетных мышц взаимосвязь между коэффициентом диффузии свободно перемещающихся частиц и их массой имеет вид [153]:

$$D = -87.09 \cdot M^{-0.69} (R^2 = 0.86, p < 0.0001) \quad (2.1)$$

Необходимо заметить, что анизотропия и неоднородность пространства биологического объекта во многом есть следствие его сложной структуры, которую обязательно нужно учитывать в явном виде для построения пространственно-временных градиентов концентрации метаболитов.

В следующем разделе рассматриваются основные базовые составляющие процедуры для начала моделирования пространственных распределений концентрации в биологических объектах.

2.2. Принципы создания 3D цифрового фантома гетерогенного биологического объекта как основа для моделирования пространственных распределений концентрации метаболитов

Изначально процесс количественной оценки уровня метаболита в биологическом объекте будет начинаться с того, чтобы в цифровом виде задать область в трехмерном Евклидовом пространстве $\mathbb{R}^3$, внутри которой будет проходить процесс последующего моделирования. Это пространство будем называть **цифровым фантомом**. Создание любого цифрового фантома для реального объекта (Ω) и не обязательно биологического всегда будет опираться на базовый

принцип, который можно сформулировать как пространственное разделение и локализацию областей, формирующих *пространство диффузии* (Λ) и *границу области моделирования* ($\partial\Omega$). В этом случае объединение данных объектов создает итоговое пространство, в котором будет происходить моделирование:

$$\Omega = \partial\Omega \cup \Lambda \quad (2.2)$$

На следующем этапе необходимо соотнести свойства, характерные для биологического объекта с правильным их описанием с точки зрения физических и химических процессов. Ключевым моментом создания фантома является выделение в явном виде областей как в пространстве диффузии, так и в множестве, составляющем его границу, которые обладают определенными заданными физико-химическими свойствами (Рисунок 1).

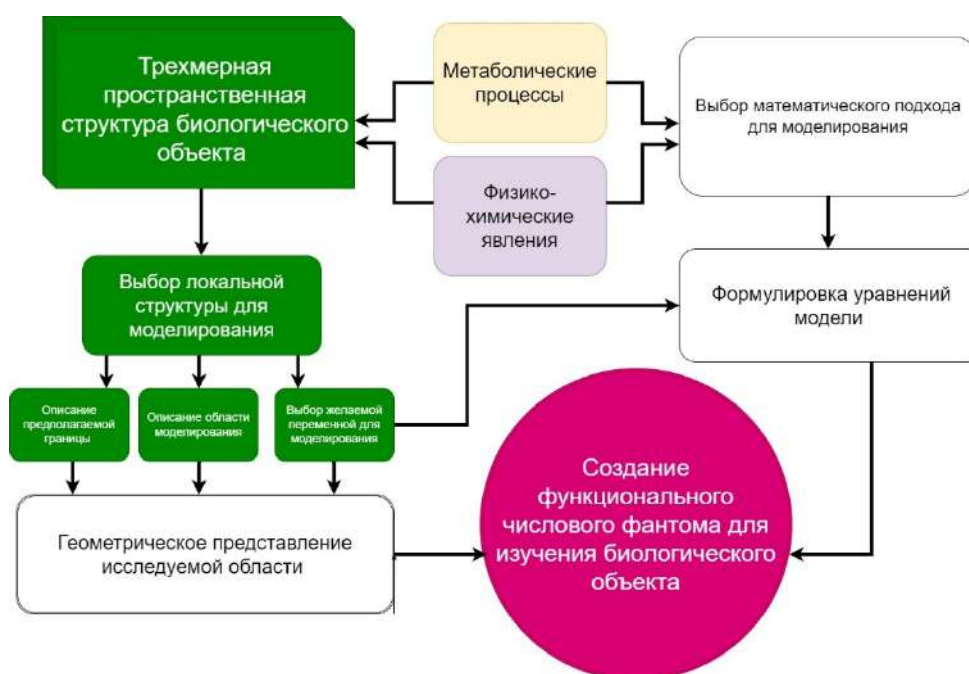


Рисунок 1. Основные аспекты, регулирующие создание 3D фантома биологического объекта.

Данный процесс, по сути, и формирует условия краевой задачи для конвекционной реакции-диффузии метаболитов в контексте решаемого уравнения, граничных и начальных условий. Можно сказать, что в конечном итоге созданный фантом объекта предопределяет возможности теоретического анализа пространственно-временных градиентов концентрации. Взаимосвязи стадий

изучения биологических и медицинских проблем, выбранного объекта и моделирования представлены на Рисунке 2. Сформированный цифровой фантом становится **структурно-функциональным фантомом**, включающий в себя свойства геометрического полиморфизма исследуемого биологического объекта и свойства входящей в него **активной среды** с неоднородностью и барьерами.

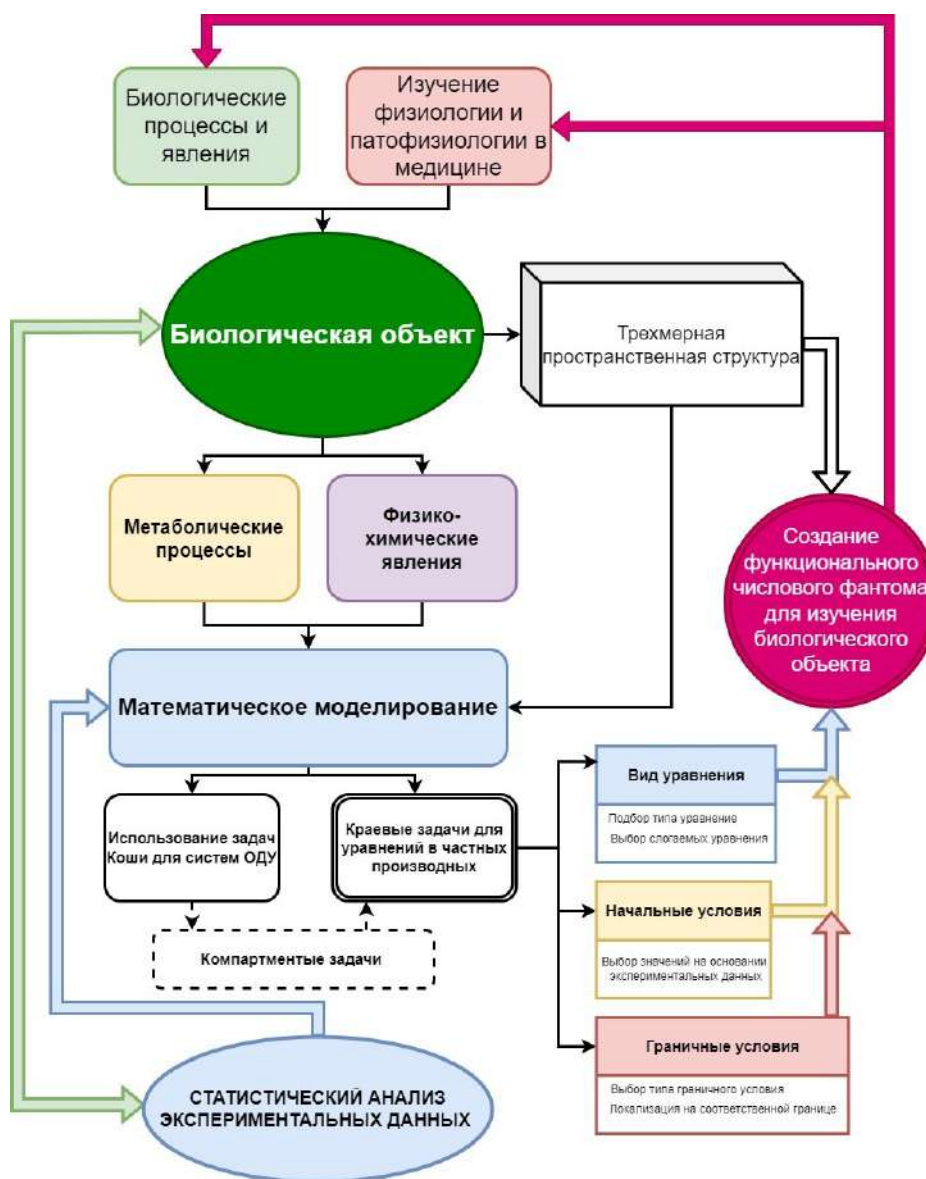


Рисунок 2. Схема подготовки и проведения теоретического описания процессов, происходящих в биологическом объекте с использованием математического моделирования и построения фантома биологического объекта.

Представленный на Рисунке 2 подход делает возможным выбор самой области пространства диффузии таким образом, что оно формируется на основе представлений о распределении граничных условий и гетерогенности объекта. Для

активной среды это будет означать, что ее свойства можно локализовать в отдельных геометрических областях, формируя кусочно-однородное по свойствам пространство. В этом случае можно упрощать процесс оценки пространственных распределений концентраций метаболитов, опираясь на свойства симметричности биологической системы и последующую упрощенную математическую формулировку задачи. Последовательному применению подобного упрощенного подхода посвящены следующие разделы данной Главы.

2.3. Оценка пространственно-временных распределений концентраций метаболитов на основе использования решений одномерных краевых задач первого и второго рода для уравнения параболического типа в среде с линейным стоком

Изначальное упрощение свойств активной среды состоит в возможности использования постановки задачи в одномерном Евклидовом пространстве $\mathbb{R}^1$. Как уже отмечалось в Главе 1, Раздел 1.2. в большом количестве случаев при биофизическом описании процесса диффузии метаболитов используется подход одномерных пространственных задач. Причина этого в основном заключается в том, что именно подобный случай при определенных условиях позволяет получать аналитические решения и значительно упрощает последующий анализ результатов. Примечательно, что одной из возможных областей применимости подобного подхода, является описание пространственно-временных градиентов концентрации химических соединений вблизи поверхности кровеносных сосудов. Пример построения виртуальных 3D фантомов для подобных систем будет приведен в Главе 3. Упрощение постановки задачи возможно, если область, в которой происходит диффузия, много меньше радиуса сосуда (это может иметь место при достаточно крупных сосудах). В подобной ситуации для получения верхней оценки градиента вполне достаточно использовать случай одномерной диффузии.

Для наглядной демонстрации возможностей такого подхода рассмотрим сначала вопрос описания движения метаболита в направлении от центральной оси цилиндрической полости. Будем считать, что однородная и изотропная область, в которой будет наблюдаться диффузия, значительно меньше ее продольных и поперечных размеров. В сущности, такая задача и будет описывать движение любого метаболита вблизи поверхности крупного сосуда. Далее рассмотрим три варианта постановки задачи и получим их решение.

Для целого ряда биологических примеров, таких как распространение лекарственного препарата в ткани, либо диффузии медиатора, концентрация которого в среде крайне мала, потребление метаболита в каждой отдельно выделенной точечной системе, включенной в общий пространственный домен, можно описать с использованием реакции первого порядка. В этом случае временная зависимость изменения его концентрации в данной локальной области без учета процесса диффузии имеет следующий вид:

$$X_j(t) = X_j^0 \cdot e^{-k_j \cdot t}, \quad k_j = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (2.3)$$

где $t_{1/2}$ — время «полужизни» метаболита. Следовательно, поглощение рассматриваемого метаболита будет представлять собой первую производную по времени для $X_j(t)$, заданного выражением (2.3).

Таким образом, пространственно-временное распределение концентрации метаболита в данном случае будет описываться основным простейшим уравнением:

$$\frac{\partial X(r,t)}{\partial t} = -k \cdot X(r,t) + D \cdot \frac{\partial^2 X(r,t)}{\partial r^2}. \quad (2.4)$$

Здесь для дальнейшего изложения индекс метаболита опускается.

На следующем этапе для формулировки краевой задачи необходимо дополнительно уточнить несколько условий. Во-первых, начало координат (точка

$r=0$) должно находиться на границе эндотелия и гладкой мышцы. Это позволит сделать в достаточной степени однородным рассматриваемое пространство в отношении процесса диффузии, поскольку источник (совокупность источников) будет непосредственно примыкать к области рассмотрения, но не включаться в нее.

Далее будем считать, что диффузия химического соединения из эндотелия определяется только скоростью его продукции (т.е. уровнем работы некоторого фермента) и не зависит напрямую от концентрации медиатора в просвете сосуда и в сосудистой стенке. С биологической точки зрения это предположение обосновано, поскольку существует определенное количество систем, для которых заданы метаболические процессы, основное значение которых состоит в обеспечении продукции медиатора для последующей диффузии от сосудов в гладкие мышцы. Таким образом, некоторое количество произведенного внутри эндотелия медиатора в дальнейшем будет поступать в ткани. Для того чтобы сформулировать подобное условие в явном виде, необходимо воспользоваться первым законом Фика:

$$J_x = -D_x \frac{dX}{dr} \quad (2.5)$$

В этом случае необходимо только учесть, что поток, стоящий в левой части соотношения (2.5), – это *поток через поверхность* (моль/см²/сек), в то время как в правой части стоит производная по пространственной координате для «объемной» концентрации (моль/см³/см) мембраны – *градиент концентрации*. Изменение концентрации в объеме эндотелия будет определяться *метаболическим потоком* (J). Поэтому для того, чтобы связать их друг с другом, необходимо воспользоваться соотношением между объемом и площадью рассматриваемого источника. Для цилиндрического источника это соотношение (без учета торцевых поверхностей, поскольку в нашем случае источник бесконечный) будет равно

$$\frac{S}{V} = \frac{2R_{out}}{R_{out}^2 - R_{in}^2} = \frac{2R_{out}}{(R_{out} - R_{in})(R_{out} + R_{in})} = \frac{2R_{out}}{d(R_{out} + R_{in})} \quad (2.6)$$

где d – толщина эндотелия. В случае крупных сосудов, когда радиус сосуда много больше слоя эндотелиальных клеток, выражение (2.6) можно аппроксимировать приближением:

$$\frac{S}{V} = \frac{2R_{out}}{d(R_{out} + R_{in})} \approx \frac{2}{d} \quad (2.7)$$

Таким образом, на границе, прилегающей к сосуду, будет справедливо следующее условие:

$$\left. \frac{\partial X(r, t)}{\partial r} \right|_{r=0} = -Q_X; \quad Q_X = \frac{J \cdot d(R_{out} + R_{in})}{D_X \cdot 2R_{out}} \quad (2.8)$$

где R_{out} – внешний диаметр цилиндра, включающего эндотелиальный слой, R_{in} – внутренний диаметр цилиндра, исключаяющего эндотелиальный слой, d – толщина эндотелия, J – скорость продукции метаболита в эндотелии. Строго говоря, выражение для Q будет определяться в каждом конкретном случае по-своему и не всегда будет связано с толщиной эндотелия.

В целом, можно предположить, что концентрация медиатора в сосудистой стенке и окружающих тканях в начальный момент времени равна нулю, т. е. $X(r, 0) = 0$. Данное предположение не изменяет решение, поскольку существующая концентрация в любой ткани суть стационарное значение, из чего следует, что и уравнения, и граничные, и начальные условия будут инвариантны относительно сдвига по содержанию химического соединения. В самом деле, если формулировать уравнение диффузии в предположении о стационарном ненулевом уровне химического соединения, то это означает, что сумма реакций притока рассматриваемого соединения в некоторый объем должна равняться сумме реакций оттока из этой области, поскольку это соответствует стационарному состоянию. В дальнейшем при возрастании концентрации метаболита, возникшем вследствие переноса частиц от сосуда, происходит сдвиг и в активности потребляющих ферментов, что приведет к отличию от нуля баланса упомянутых сумм. С учетом того, что активности как правило представляют собой зависимости вида

Михаэлиса-Ментон и поскольку само значение концентрации для медиатора будет невелико, то нелинейное слагаемое может быть разложено в ряд вблизи $X(r) = X_{ss}$ с точностью до линейных слагаемых.

Таким образом, в соответствии со сделанными выше предположениями математическая модель, описывающая пространственно-временное распределение концентрации $X(r, t)$, в рассматриваемой вблизи сосудов области может быть сформулирована следующим образом [160]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X(r, t)}{\partial t} &= D \cdot \frac{\partial^2 X(r, t)}{\partial r^2} - k \cdot X(r, t), \\ \left. \frac{\partial X(r, t)}{\partial r} \right|_{r=0} &= -Q; \quad X(r, 0) = 0; \quad 0 \leq r < +\infty, \quad 0 \leq t < \infty \end{aligned} \quad (2.9)$$

В реальных биологических системах деятельность ферментов регулируется множеством активирующих и ингибирующих факторов. Это приводит к тому, что в активированной форме ферменты могут находиться достаточно короткий интервал времени. Это может, в частности для случая мембранного переносчика, зависеть от наличия метаболитов в прилегающих компартментах. Подобное явление приводит к необходимости рассмотреть и другую биологическую постановку задачи.

Предположим, что некоторый фермент (или переносчик) продуцировал метаболит $X(r, t)$ в течение определенного промежутка времени τ . Затем из-за действия ряда ингибирующих факторов фермент перешел в неактивную форму, т.е. продукция данного метаболита остановилась. В рассматриваемом нами конкретном примере, учитывая малый объем эндотелиальных клеток, можно считать, что непосредственно в эндотелии не происходит накопление метаболита $X(r, t)$. Это означает, что после прекращения его поступления/синтеза в течение короткого интервала времени, за который состояние системы не успеет измениться, поток рассматриваемого метаболита из эндотелия становится равным нулю. Математически это будет формулироваться следующим образом:

$$\left. \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \right|_{r=0} = 0.$$

Начиная отсчет времени с момента прекращения поступления/синтеза $X(r,t)$, в качестве начального условия рассмотрим его пространственное распределение, сформировавшееся к этому времени в сосудистой стенке и окружающей ткани, т.е. $X(r,0) = \varphi(r)$, где функция $\varphi(r)$ является решением (2.9) в фиксированный момент времени τ_0 . Таким образом, математическая модель, описывающая поведение анализируемой биологической системы после прекращения продукции $X(r,t)$, формулируется следующим образом [161]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot X(r,t) + D \cdot \frac{\partial^2 X(r,t)}{\partial r^2}, \\ \left. \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \right|_{r=0} &= 0; \quad X(r,0) = \varphi(r); \quad 0 \leq r < +\infty, \quad 0 \leq t < \infty \end{aligned} \quad (2.10)$$

Хотя рассмотренный случай одномерной диффузии не является, строго говоря, случаем, в достаточной степени приближенным к реальным условиям непосредственной имитации биологического объекта, можно обратить внимание на еще одну примечательную ситуацию. Как будет показано в Главе 3, кровеносные сосуды могут быть расположены на достаточно близких расстояниях друг от друга. В этом случае пространственно-временное распределение метаболита $X(r,t)$ будет представлять собой суперпозицию его распределений, производимых источниками от каждого из сосудов. Без ограничения общности рассмотрим пример двух сосудов одинакового диаметра, расположенных на конечном расстоянии. Пусть в начальный момент времени концентрация метаболита в гладких мышцах равна нулю. Будем искать распределение концентрации $X(r,t)$ в однородном изотропном пространстве между сосудами.

Математическая формализация подобной задачи эквивалентна решению уравнения диффузии на отрезке с граничными условиями второго рода и однородным начальным условием:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot X(r,t) + D \cdot \frac{\partial^2 X(r,t)}{\partial r^2}, \\ \left. \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \right|_{r=0} &= -Q; \quad \left. \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \right|_{r=L} = Q; \\ X(r,0) &= 0; \quad 0 \leq r \leq L; \quad 0 \leq t < +\infty \end{aligned} \quad (2.11)$$

Таким образом, выше сформулированы математические постановки краевых для нескольких важных биологических постановок задач. Теперь можно приступить к поиску их решений, полученных в совместных работах с И.П. Серой.

Одним из способов решения (2.9) является применение интегрального преобразования, позволяющего исключить одну из независимых переменных в исходном дифференциальном уравнении с частными производными.

Для этой цели воспользуемся косинус-преобразованием Фурье по переменной r , которое определяется формулами:

прямое преобразование

$$F_{\cos}[f(r)] = F(\omega) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot \int_0^{\infty} f(x) \cdot \cos(\omega r) dr \quad (2.12a)$$

обратное преобразование

$$F_{\cos}^{-1}[F(\omega)] = f(r) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot \int_0^{\infty} F(\omega) \cdot \cos(\omega r) d\omega. \quad (2.12b)$$

Применение прямого косинус-преобразования Фурье позволяет заменить исходную задачу (2.9) задачей Коши для косинус-образа функции $X(r,t)$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial U(\omega,t)}{\partial t} &= \sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot D \cdot Q - (D \cdot \omega^2 + k) \cdot U(\omega,t); \\ U(\omega,0) &= 0 \end{aligned}$$

где $U(\omega, t)$ – косинус-образ функции $X(r, t)$

Применение обратного косинус-преобразования Фурье к решению задачи Коши позволяет получить искомое пространственно-временное распределение концентрации метаболита в сосудистой стенке [160]:

$$X(r, t) = Q \cdot \sqrt{\frac{D}{k}} \cdot e^{-r \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} - Q \cdot \frac{1}{2 \cdot \sqrt{\pi}} \cdot \frac{e^{-k \cdot t}}{\sqrt{k \cdot t}} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{s^2}{4 \cdot D \cdot t}} \cdot \left(e^{-|r-s| \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} + e^{-(r+s) \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} \right) ds \quad (2.13)$$

Для иллюстрации при решении задачи (2.10) в качестве начального условия воспользуемся решением (2.13) в момент времени $t = \tau_0$. На основании (2.13) очевидно начальное распределение концентрации в среде имеет вид:

$$X(r, 0) = Q \cdot \sqrt{\frac{D}{k}} \cdot e^{-r \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} - Q \cdot \frac{1}{2 \cdot \sqrt{\pi}} \cdot \frac{e^{-\tau_0 \cdot k}}{\sqrt{\tau_0 \cdot k}} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{s^2}{4 \cdot D \cdot \tau_0}} \cdot \left(e^{-|r-s| \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} + e^{-(r+s) \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} \right) ds.$$

Применяя прямое косинус-преобразование Фурье (2.12а) к (2.10), приходим к следующей задаче Коши для косинус-образа функции $X(r, t)$:

$$\frac{\partial U(\omega, t)}{\partial t} = -(D \cdot \omega^2 + k) \cdot U(\omega, t)$$

$$U(\omega, 0) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot \frac{D \cdot Q}{D \cdot \omega^2 + k} \cdot \left(1 - e^{-\tau_0 \cdot (D \cdot \omega^2 + k)} \right)$$

Решение полученной задачи и последующее применение обратного косинус-преобразования Фурье (2.12б) к $U(\omega, t)$ позволяет оценить поведение

биологической системы в случае прекращения поступления/синтеза метаболита $X(r, t)$

$$X(r, t) = \frac{Q}{2 \cdot \sqrt{\pi}} \cdot \left(\frac{e^{-k \cdot t}}{\sqrt{k \cdot t}} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{s^2}{4 \cdot D \cdot t}} \cdot \left(e^{-|r-s| \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} + e^{-(r+s) \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} \right) ds - \right. \\ \left. - \frac{e^{-k \cdot (t + \tau_0)}}{\sqrt{k \cdot (t + \tau_0)}} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{s^2}{4 \cdot D \cdot (t + \tau_0)}} \cdot \left(e^{-|r-s| \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} + e^{-(r+s) \cdot \sqrt{\frac{k}{D}}} \right) ds \right) \quad (2.14)$$

Аналитическое решение задачи (2.11) можно искать в виде:

$$X(r, t) = w(r) + v(r, t)$$

где функция $w(x)$ определяется как стационарное решение уравнения, удовлетворяющее граничным условиям, т.е.

$$D \cdot \frac{d^2 w(r)}{dr^2} - k \cdot w(r) = 0 \\ \frac{\partial w(r)}{\partial r} \Big|_{r=0} = -Q; \quad \frac{\partial w(r)}{\partial r} \Big|_{r=L} = Q,$$

Решение этой задачи имеет вид:

$$w(r) = Q \cdot \sqrt{\frac{D}{k}} \cdot \frac{1 + e^{\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot L}}{2 \cdot \operatorname{sh} \left(\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot L \right)} \cdot \left(e^{\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r} + e^{-\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r} \cdot \left(1 - \left(\frac{1 + e^{\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot L}}{2 \cdot \operatorname{sh} \left(\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot L \right)} \right)^{-1} \right) \right) \quad (2.15)$$

Функция $v(r, t)$ в таком случае должна удовлетворять уравнению и следующим условиям:

$$\frac{\partial v(r, t)}{\partial t} = -k \cdot v(r, t) + D \cdot \frac{\partial^2 v(r, t)}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial v(r, t)}{\partial x} \Big|_{r=0} = 0; \quad \frac{\partial v(r, t)}{\partial x} \Big|_{r=L} = 0; \quad v(r, 0) = -w(r); \quad (2.16)$$

Для нахождения функции $v(r, t)$ в задаче (2.16) воспользуемся конечным косинус-преобразованием Фурье, определяемым следующими формулами:

прямое преобразование

$$C[f(r)] = C_n = \frac{2}{L} \cdot \int_0^L f(r) \cdot \cos\left(\frac{n \cdot \pi}{L} \cdot r\right) dr \quad (2.17a)$$

обратное преобразование

$$f(x) = \frac{C_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} C_n \cdot \cos\left(\frac{n \cdot \pi}{L} \cdot x\right) \quad (2.17b)$$

Применение прямого преобразования (2.17a) сводит задачу (2.16) к задаче Коши для косинус-образа функции $v(r, t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dC_n}{dt} &= -\left(\frac{n \cdot \pi}{L^2}\right) \cdot D \cdot C_n - k \cdot C_n \\ C_n(0) &= -Q \cdot \frac{2}{L} \cdot \frac{1 + \cos(n \cdot \pi)}{\frac{k}{D} + \left(\frac{n \cdot \pi}{L}\right)^2}, \end{aligned}$$

Осуществляя обратное преобразование (2.17b), получаем искомую функцию $v(r, t)$, которая имеет вид:

$$v(r, t) = -Q \cdot \frac{2 \cdot D}{k \cdot L} \cdot e^{-k \cdot t} - \sum_{n=1}^{\infty} Q \cdot \frac{2}{L} \cdot \frac{1 + \cos(n\pi)}{\frac{k}{D} + \left(\frac{n\pi}{L}\right)^2} \cdot \cos\left(\frac{n\pi}{L} \cdot r\right) \cdot e^{-\left(\left(\frac{n\pi}{L}\right)^2 \cdot D + k\right) \cdot t} \quad (2.18)$$

Таким образом, решение задачи (2.11) представляется в виде суммы двух функций: $w(r)$ и $v(r, t)$, определяемых выражениями (2.15) и (2.18) соответственно.

Представленные выше решения краевых задач (2.9-2.11) могут быть применены для различных случаев возможных биологических постановок задач, которые ассоциированы не только с распределениями концентраций метаболитов вблизи кровеносных сосудов. Для этой цели необходимо осуществлять модификацию

условий (2.6) и (2.8), что позволит адаптировать постановку задачи для различных биологических систем. Следует также обратить внимание, что одномерный случай включает в себя также центрально симметричную диффузию, которая значительно расширяет возможности применимости решения с одним пространственным измерением. Для того чтобы приступить к дальнейшему построению алгоритма анализа градиентов в сложных 3D фантомах необходимо получить решение для двух вариантов постановки краевых задач.

Предположим, что в пространстве диффузии Λ удастся локализовать некоторую область ω , внутри которой располагаются физико-химические процессы, производящие некоторый метаболит X . В качестве подобных процессов могут выступать активности ферментов, химические реакции, или, как в случае с рассматриваемым сосудом, поток биологической жидкости. Простейшим геометрическим телом, соответствующей данному случаю будет шар, а его границей - поверхность сферы. Данная геометрическая постановка частично рассматривалась в Главе 1, а также может быть сформулирована для описания процессов диффузии вблизи очага воспаления, или злокачественной опухоли в ткани. С учетом сферической симметричности в однородной изотропной среде с линейным стоком без учета конвекции может быть сформулирована краевая задача с граничными условиями фиксированной концентрации (**условие первого рода**) или фиксированного потока (**условие второго рода**). Для представленной формулировки задачи выражения соответственно примут вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot X(r,t) + D \cdot \left(\frac{\partial^2 X(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \right) \\ X(r,t) \Big|_{r=r_0} &= X_0; \quad X(r,0) = 0; \quad \lim_{\vec{r} \rightarrow \infty} (X(r,t)) = 0 \\ r_0 \leq r < +\infty; \quad 0 \leq t < +\infty; \end{aligned} \quad \text{Первая краевая задача (2.19)}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial X(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot X(r,t) + D \cdot \left(\frac{\partial^2 X(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \right) \\ \frac{\partial X(r,t)}{\partial r} \Big|_{r=r_0} &= -Q; \quad X(r,0) = 0; \quad \lim_{\vec{r} \rightarrow \infty} (X(r,t)) = 0 \\ r_0 \leq r < +\infty; \quad 0 \leq t < +\infty; \end{aligned} \quad \text{Вторая краевая задача (2.20)}$$

С учетом предположений о локализации процессов внутри области ω выражения (2.6),(2.8) для Q в случае сферической границы, очевидно, примет вид:

$$\begin{aligned} Q &= \frac{J}{D_x} \cdot \frac{V}{S}, \\ \frac{V}{S} &= \frac{r_0}{3}; \end{aligned} \quad (2.21)$$

Стандартный прием для решения задачи (2.19) состоит в использовании замены переменной

$$u(r, t) = r \cdot X(r, t) \quad (2.22)$$

которая приводит к задаче:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(r, t)}{\partial t} &= -k \cdot u(r, t) + D \cdot \frac{\partial^2 u(r, t)}{\partial r^2} \\ u(r, t)|_{r=r_0} &= r_0 \cdot X_0; \quad u(r, 0) = 0; \quad r_0 < r < +\infty; \quad 0 < t < +\infty; \end{aligned} \quad (2.23)$$

Решение будем искать с использованием преобразования Лапласа по временной переменной:

$$U(r, p) = L\{u(r, t)\} = \int_0^\infty e^{-pt} u(r, t) dt$$

В результате (2.23) сводится к решению задачи для образов Лапласа:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 U(r, p)}{dr^2} - \frac{p+k}{D} U(r, p) &= 0; \\ U(r_0, p) &= \frac{r_0 \cdot X_0}{p}; \end{aligned}$$

Решение данной задачи имеет вид:

$$U(r, p) = \frac{r_0 \cdot X_0}{p} e^{-\sqrt{\frac{(r-r_0)^2}{D} \cdot (p+k)}}$$

Отсюда, используя обратное преобразование Лапласа

$$u(r, t) = L^{-1}\{U(r, p)\} = \frac{1}{2\pi i} \int_{\alpha-i\infty}^{\alpha+i\infty} e^{pt} U(r, p) dp$$

несложно получить выражения для решения задачи (2.23):

$$u(r, t) = \frac{r_0 \cdot X_0}{2} \left(e^{\sqrt{\frac{k}{D}}(r-r_0)} \operatorname{erfc} \left(\frac{r-r_0}{\sqrt{4Dt}} + \sqrt{kt} \right) + e^{-\sqrt{\frac{k}{D}}(r-r_0)} \operatorname{erfc} \left(\frac{r-r_0}{\sqrt{4Dt}} - \sqrt{kt} \right) \right)$$

И окончательно решение (2.19) примет вид:

$$X(r, t) = X_0 \frac{r_0}{2r} \left(e^{\sqrt{\frac{k}{D}}(r-r_0)} \operatorname{erfc} \left(\frac{r-r_0}{\sqrt{4Dt}} + \sqrt{kt} \right) + e^{-\sqrt{\frac{k}{D}}(r-r_0)} \operatorname{erfc} \left(\frac{r-r_0}{\sqrt{4Dt}} - \sqrt{kt} \right) \right) \quad (2.24)$$

Таким образом, выражение (2.24) для изолированного шара ω позволяет в явном виде анализировать распределение концентрации исследуемого вещества X вблизи данной области в некотором рассматриваемом фантоме.

Отметим, что если применить замену (2.22) к уравнению краевой задачи для уравнения диффузии в промежуточном случае линейного стока в однородной изотропной среде без конвекции и наличия предполагаемой дополнительной неоднородности уравнения $\Phi(r, t)$ в сочетании с нестационарным граничным и ненулевым начальным условием получим формулировку:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X(r, t)}{\partial t} &= -kX(r, t) + D \frac{\partial^2 X(r, t)}{\partial r^2} + \Phi(r, t) \\ X(r, t)|_{r=r_0} &= g(t); \quad X(r, 0) = f(r); \quad r_0 \leq r < +\infty; \quad 0 \leq t < +\infty; \end{aligned} \quad (2.25)$$

решение может быть найдено с использованием функции Грина [7]:

$$\begin{aligned} X(r, t) &= W_1(r, t) + W_2(r, t) + W_3(r, t); \\ W_1(r, t) &= \int_0^\infty f(\xi) \cdot G(r, \xi, t) d\xi; \quad W_2(r, t) = \int_0^t g(\tau) \cdot H(r, t - \tau) d\tau; \\ W_3(r, t) &= \int_0^t \int_0^\infty \Phi(\xi, \tau) \cdot G(r, \xi, t - \tau) d\xi d\tau; \end{aligned} \quad (2.26)$$

где

$$G(r, \xi, t) = \frac{e^{-kt}}{2\sqrt{\pi Dt}} \left[e^{-\frac{(r-\xi)^2}{4Dt}} - e^{-\frac{(r+\xi)^2}{4Dt}} \right]; \quad H(r, t) = \frac{r \cdot e^{-kt}}{2\sqrt{\pi Dt}^{3/2}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}};$$

Для решения задачи (2.20) также воспользуемся подстановкой (2.22). В результате получаем:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot u(r,t) + D \cdot \frac{\partial^2 u(r,t)}{\partial r^2}; \\
\frac{\partial u(r_0,t)}{\partial r} - \frac{1}{r_0} \cdot u(r_0,t) &= -Q \cdot r_0; \quad u(r,0) = 0; \\
r_0 \leq r < +\infty; \quad 0 \leq t < +\infty;
\end{aligned} \tag{2.27}$$

В силу сферической симметричности источника и одномерности задачи для удобства дальнейший расчетов перенесем начало координат. Так как $u(r, t)$ подлежит определению на интервале $r_0 \leq r < +\infty$, перейдем к переменной $\bar{r} = r - r_0$ так, что $u(\bar{r}, t)$ будет определена на интервале $0 \leq \bar{r} < +\infty$. Далее вместо символа $\bar{r}$ будет использоваться символ r . Таким образом, получаем:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot u(r,t) + D \cdot \frac{\partial^2 u(r,t)}{\partial r^2}; \\
\frac{\partial u(0,t)}{\partial r} - \frac{1}{r_0} \cdot u(0,t) &= -Q \cdot r_0; \quad u(r,0) = 0; \\
0 \leq r < +\infty; \quad 0 \leq t < +\infty;
\end{aligned} \tag{2.28}$$

Как и в предыдущем разделе, решение задачи (2.28) можно искать в виде:

$$u(r, t) = w(r) + v(r, t) \tag{2.29}$$

где функция $w(r)$ определяется как стационарное решение уравнения задачи (2.28), удовлетворяющее граничному условию, т.е.

$$\begin{aligned}
D \cdot w(r)'' - k \cdot w(r) &= 0; \\
w(0)' - \frac{1}{r_0} \cdot w(0) &= -Q \cdot r_0
\end{aligned} \tag{2.30}$$

Решение данной задачи Коши (2.30) имеет вид:

$$w(r) = \frac{Q \cdot r_0^2}{\left(\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r_0 + 1 \right)} \exp \left(-\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r \right) \tag{2.31}$$

Для функции $v(r, t)$ будет справедлива следующая краевая задача:

$$\begin{aligned}\frac{\partial v(r,t)}{\partial t} &= -k \cdot v(r,t) + D \cdot \frac{\partial^2 v(r,t)}{\partial r^2} \\ \frac{\partial v(0,t)}{\partial r} - \frac{1}{r_0} \cdot v(0,t) &= 0; \quad v(r,0) = -w(r); \\ 0 \leq r < +\infty; \quad 0 \leq t < +\infty;\end{aligned}$$

Для решения задачи воспользуемся подходом с использованием функций источника (функции Грина) для краевой задачи с граничным условием третьего рода. В результате решение будет иметь вид:

$$v(r,t) = - \int_0^\infty G(r,\xi,t) w(\xi) d\xi;$$

Где функция источника $G(r,\xi,t)$ представима в виде следующего выражения:

$$\begin{aligned}G(r,\xi,t) &= \frac{\exp(-k \cdot t)}{2\sqrt{\pi Dt}} \{G_1(r,\xi,t) + G_2(r,\xi,t) - G_3(r,\xi,t)\} \\ G_1(r,\xi,t) &= \exp\left[-\frac{(x-\xi)^2}{4Dt}\right]; \quad G_2(r,\xi,t) = \exp\left[-\frac{(x+\xi)^2}{4Dt}\right]; \\ G_3(r,\xi,t) &= \frac{2}{r_0} \int_0^\infty \exp\left[-\frac{(x+\xi+\eta)^2}{4Dt} - \frac{\eta}{r_0}\right] d\eta;\end{aligned}$$

Интегрирование позволяет получить окончательное выражение для $v(r,t)$. Вынося размерные коэффициенты за скобки, можно записать следующее:

$$\begin{aligned}
v(r, t) &= -\frac{Q}{2} r_0^2 \cdot [v_1(r, t) + v_2(r, t) + v_3(r, t)]; \\
v_1(r, t) &= \frac{1}{\left(1 + \sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r_0\right)} \cdot \operatorname{erfc}\left(\frac{2D \cdot t \sqrt{\frac{k}{D}} - r}{2\sqrt{D \cdot t}}\right) \cdot \exp\left(-\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r\right); \\
v_2(r, t) &= \frac{1}{\left(1 + \sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r_0\right)} \cdot \operatorname{erfc}\left(\frac{2D \cdot t \sqrt{\frac{k}{D}} + r}{2\sqrt{D \cdot t}}\right) \cdot \exp\left(\sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r\right); \\
v_3(r, t) &= \frac{-2 \exp(-kt) \cdot \exp\left(\frac{r_0 r + D \cdot t}{r_0^2}\right) \cdot g(r, t)}{\left(1 - \frac{k \cdot r_0^2}{D}\right)}; \\
g(r, t) &= \left[\exp\left(\frac{-\left(1 - \sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r_0\right) \left(D \cdot t \left(1 + \sqrt{\frac{k}{D}} \cdot r_0\right) + r \cdot r_0\right)}{r_0^2}\right) \cdot \operatorname{erfc}\left(\frac{r + 2t\sqrt{kD}}{2\sqrt{D \cdot t}}\right) \right. \\
&\quad \left. - \operatorname{erfc}\left(\frac{rr_0 + 2D \cdot t}{2r_0\sqrt{D \cdot t}}\right) \right];
\end{aligned} \tag{2.32}$$

Таким образом, подставляя (2.32) и (2.31) в (2.29) и учитывая подстановку (2.22), несложно получить явный вид выражения $X(r, t)$. Отметим, что в силу особенности задачи (2.20) изменение знака Q позволит учитывать как производство, так и поглощение метаболита областью ω .

Рассмотренные в данном разделе примеры аналитических решений частных упрощенных постановок краевых задач сами по себе уступают в возможностях применимости численным решениям краевых задач с конвекцией и произвольным видом слагаемого для метаболических потоков при их решении в сложных гетерогенных 3D цифровых фантомах. Тем не менее решения краевых задач (2.19-20) могут быть использованы в алгоритме, позволяющем получать распределения концентрации в сложных структурированных фантомах биологических объектов с

учетом определенных предположений. Данному вопросу и формулировке непосредственно алгоритма оценки распределения концентрации метаболита посвящен следующий раздел Главы.

2.4. Аппроксимация трехмерного пространственно-временного распределения концентрации метаболитов в неоднородном фантоме с использованием суперпозиций решений для источника в однородном изотропном пространстве с центральной симметрией

Если рассматривать классический алгоритм решения любой краевой задачи для уравнения реакции-диффузии с конвекцией, то как уже отмечалось, изначально нужно в соответствии с условием (2.2) провести построение с разбиением на домены, в которых следует определить как геометрические характеристики, величины параметров, так и физико-химические процессы и описывающие их уравнения. Подобный процесс как уже неоднократно отмечалось, представляет сложнейшую задачу, а с учетом современных вычислительных мощностей и известных компьютерных программных пакетов, можно смело утверждать, что данная часть анализа является главнейшей. Тем не менее в реальном медико-биологическом исследовании исследователь получает доступ к результирующему массиву

$$\Omega \equiv \left\{ \vec{r}^{(i)} \right\}_{i=1}^N : \left\{ r_x^{(i)}, r_y^{(i)}, r_z^{(i)}, \gamma \right\}_{i=1}^N, \gamma \in \mathbb{R}, 0 \leq \gamma \leq 1 \quad (2.33)$$

Полученный массив выводится на экран, формируя результирующее изображение и в дальнейшем специалист самостоятельно визуально анализирует геометрическую структуру, оценивая результаты исследования. В подобном случае не возникает задача построения как такового фантома с разделением на домены, поскольку данное цифровое отображение исследуемого объекта уже задано не явно. В то же время при непосредственном качественном изучении массива (2.33) исследователь может выделить некоторое количество объемных областей, внутри

которых локализуются определенные свойства относительно изучаемых химических соединений, например активность производящих их ферментов или приток за счет конвекции, или некоторая постоянная концентрация.

$$\omega = \left\{ \omega^{(k)} \right\}_{k=1}^M : \forall k, \omega^{(k)} = \left\{ \vec{r}^{(s)} \right\}_{s=1}^{S(k)} \quad (2.34)$$

Поскольку подобные области – трехмерные объекты некоторой формы, то можно без ограничения общности предположить, что объем занимаемый ω может быть заполнен ограниченным количеством шаров различного диаметра:

$$\forall k \in \{1, \dots, M\}, \exists L(k) : \bigcup_j^L \xi_j \subset \omega^{(k)}, \omega^{(k)} \setminus \bigcup_j^L \xi_j = \delta\omega^{(k)} \Rightarrow \|\delta\omega^{(k)}\| \ll \|\omega^{(k)}\| \quad (2.35)$$

где ξ_j есть шар радиуса R_j . Если в дальнейшем представить оставшиеся области массива как пространство диффузии Λ заданное как:

$$\Lambda = \Omega \setminus \left(\bigcup_k^M \left(\bigcup_j^{L(k)} \xi_j \right) \right) \quad (2.36)$$

то фактически будет сформирован фантом Ω в котором присутствует и пространство диффузии, и сформированная граница. Пространство Λ предполагается однородным и изотропным. Граница фантома формируется из двух множеств

$$\partial\Omega = \partial\Omega^{outer} \cup \left(\bigcup_j \partial\xi_j \right) \quad (2.37)$$

Получить количественную оценку распределения концентрации некоторого метаболита X и ее динамику во времени в данном случае можно, если биологическая постановка задачи позволяет сформулировать на границах $\bigcup_j \partial\xi_j$ либо условие постоянной концентрации, либо постоянного потока. На внешней границе фантома ($\partial\Omega^{outer}$) предполагается, что будет формироваться поток, определенный условием ограниченности на бесконечности решений задачи (2.19) или (2.20). В этом случае распределение концентраций химических соединений в фантоме будет формироваться на основе диффузионных полей от сферических

источников ξ_j и для его оценки предложен метод *диффузионного поля сферических источников* (ДПСИ, или SSDF) [162, 163].

Формулировка данного метода заключается в следующем. Пусть существует некоторый фантом Ω , полученный на основе определения (2.33). Используя понятия области фантома (2.34) в нем размещены домены ξ_j в виде шаров. Для упрощения будем считать, что число подобных доменов совпадает с числом областей и равно M . Процессы, происходящие внутри доменов ξ_j не учитываются в явном виде, однако определяют значение граничных условий на $\partial\xi_j$. В дальнейшем путем Булевой операции вычитания они формируют границу $\bigcup_j \partial\xi_j$.

Рассмотрим произвольно выбранную точку $\vec{r}_j = \{r_x^{(j)}, r_y^{(j)}, r_z^{(j)}\}$ в пространстве диффузии Λ . Отдельный шар ξ_i , изолированно от других шаров за счет фиксированных значений на сферической границе создаст концентрацию $X_i(|\vec{r}_j - \vec{r}_i|, t)$, где $\vec{r}_i$ – координата центра сферы, полученной из шара ξ_i . В данном случае индекс i у X обозначает сформированную концентрацию от поверхности отдельного шара. Если без ограничения общности разместить центр координат в центре сферы образованной одним из упомянутых шаров ξ_i , то окончательная функция концентрации в рассматриваемой точке получится путем сложения соответствующих решений задач (2.19) или (2.20) с определенным безразмерным весовым коэффициентом:

$$X(\vec{r}_j, t) = \sum_{i=1}^M \alpha_i(t) X_i(\vec{r}_j - \vec{r}_i, t) \quad (2.38)$$

В последующем полученное распределение интересующего метаболита будет ограничено в пределах необходимой области, формирующей внешнюю границу фантома ($\partial\Omega^{outer}$). Важно отметить, что поскольку все формирование распределения базируется только на решениях от ξ_i , то фактически нет необходимости иметь информацию о чем-либо ином, кроме их расположения в

пространстве. Таким образом гетерогенность активной среды удастся локализовать в выбранных областях в явном виде. Последующее формирование пространственного распределения концентрации в биологическом объекте создается совокупностью значений $X_i(\vec{r}, t)$, включенных внутрь выбранной исследователем области, создающей фантом Ω . Иллюстрация данного подхода показана на Рисунке 3.

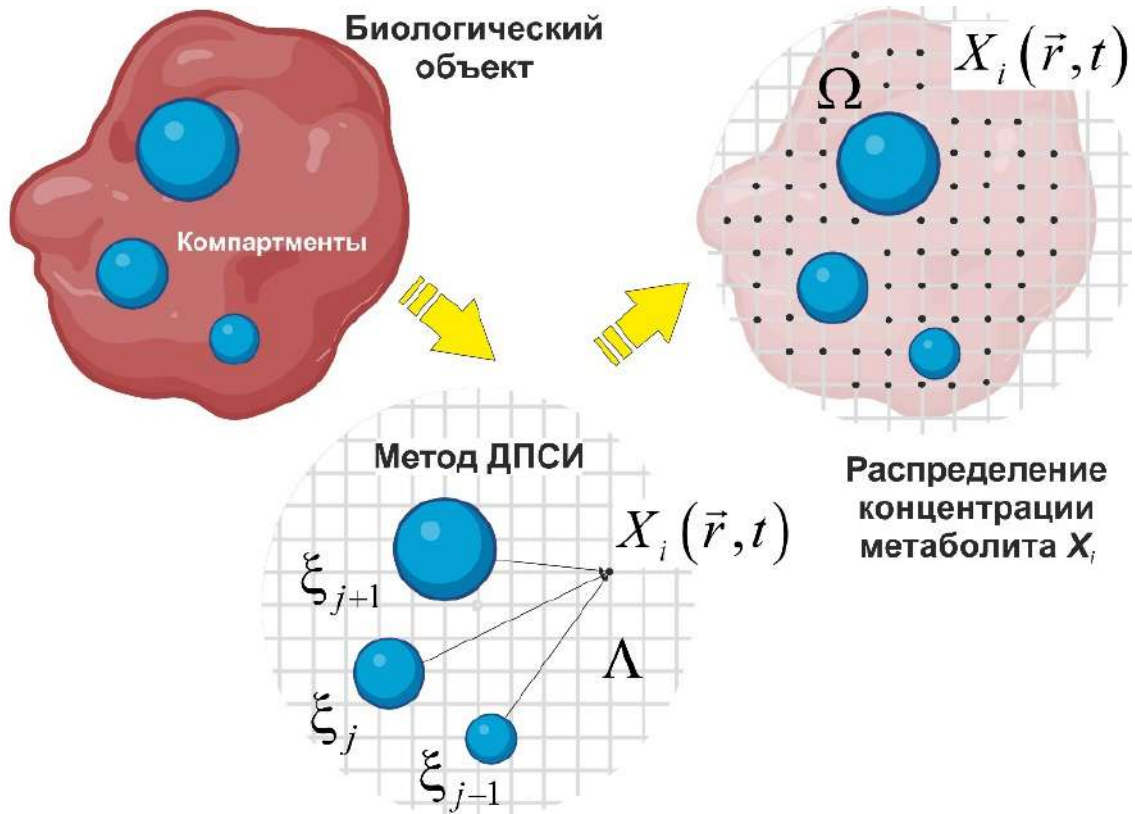


Рисунок 3. Схема формирования пространственного распределения концентрации метаболита X_i при использовании метода ДПСИ.

В данном случае векторы подразумевают координатное положение точки внутри фантома. При этом понятно, что в каждой функции $X_i(\vec{r}_j - \vec{r}_i, t)$ координата будет задавать просто кратчайшее расстояние от центра сферы до интересующей точки. При подобных предположениях функция концентрации, заданная (2.38), будет удовлетворять уравнениям в задачах (2.19) или (2.20) при выполнении условия:

$$X_i(\vec{r}_j, t) \frac{d\alpha_i(t)}{dt} + \sum_{s \neq i}^M X_s(\vec{r}_j - \vec{r}_s, t) \frac{d\alpha_s(t)}{dt} = 0 \quad (2.39)$$

Кроме того, выражение (2.38) должно удовлетворять граничным условиям для задач (2.19) или (2.20) на всей поверхности каждого источника соответственно:

$$X_i(r_i^0, t)\alpha_i(t) + \sum_{s \neq i}^M X_s(|\vec{r}_i^0 - \vec{r}_s|, t)\alpha_s(t) = X_i^0; \quad i = 1, \dots, M \quad (2.40)$$

$$\frac{\partial X_i(r, t)}{\partial r} \Big|_{r=r_i^0} \alpha_i(t) + \sum_{s \neq i}^M \frac{\partial X_s(r, t)}{\partial r} \Big|_{r=|\vec{r}_i^0 - \vec{r}_s|} \alpha_s(t) = -Q_i^0 \quad i = 1, \dots, M \quad (2.41)$$

В силу отсутствия изначального градиента вещества X в фантоме выражение (2.38) будет удовлетворять начальному условию в вышеупомянутых задачах. Совершенно очевидно, что в силу особенностей решений, полученных в Разделе 2.1 выполнение условий (2.39–41) должно реализовываться при:

$$\alpha_i(t) = 1 - \delta(t); \quad \forall t \geq 0: 0 < \delta(t) \ll 1; \quad i = 1, \dots, M \quad (2.42)$$

Проиллюстрируем данное утверждение на наглядном примере. Пусть в Ω область ω содержит три одинаковых домена формирующих сферические границы ($M=3$), центры которых образуют равносторонний треугольник со стороной $|\vec{r}_j - \vec{r}_i|$ (Рисунок 4). В силу полной симметричности взаимного расположения можно ввести следующие обозначения:

Граничное условие на поверхности шарового домена ξ_3^i	$q_i = \begin{cases} X_0^i, & \text{Задача (2.19)} \\ -Q^i, & \text{Задача (2.20)} \end{cases}$
Значение концентрации или ее производной по координате на поверхности ξ_k , возникшее за счет работы источника ξ_i	$c_i^k = \begin{cases} c_i(r^\#, t); & \text{Задача (2.19);} \\ \frac{\partial c_i(r, t)}{\partial r} \Big _{r=r^\#}; & \text{Задача (2.20);} \end{cases}$

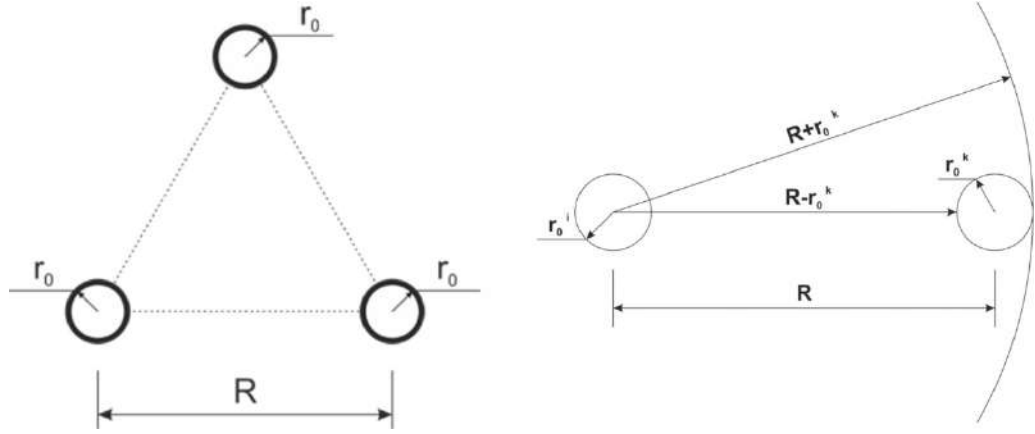


Рисунок 4. Схематичное изображение системы, содержащей три одинаковых шарообразных домена $\{\xi_k\}_{k=1}^3$, расположенных на одинаковом расстоянии друг от друга в вершинах равностороннего треугольника с длиной стороны R (слева). Геометрическое расположение точек расстояния от i -ой сферы до k -ой (справа).

Здесь необходимо дать некоторое дополнительное пояснение. Граничное условие для краевой задачи должно, как и отмечалось выше, выполняться на всей сферической поверхности $\partial \xi_i$. Это означает, что в (2.40)-(2.41) значение граничной величины r ($r^\#$ – упомянутое выше для рассматриваемого примера) должно соответствовать любому из значений на поверхности k -ой сферы. В частности, для ближайшего расстояния должно быть верно $r^\# = \vec{r}_k - \vec{r}_i - r_k^0$, а для наиболее дальнего расстояния – $r^\# = \vec{r}_k - \vec{r}_i + r_k^0$. Выбор данной точки (точнее, плоскости сечения домена ξ_i , ортогональной оси $\vec{r}_k - \vec{r}_i$) влияет на значение c_i^k и на соответствующие величины во второй сумме (2.40)-(2.41). Ясно, что наименьшее влияние на величину пространственного распределения концентрации от шарового домена выбор точки окажет при условии:

$$r_k^0 \ll \vec{r}_k - \vec{r}_i \quad (2.43)$$

В общем случае выбор нескольких точек на каждой сфере сформирует наборы коэффициентов α_i , которые в результате дадут $\langle \alpha_i \rangle \pm SE_\alpha$, стандартная ошибка которого будет тем ниже, чем точнее будет выполняться условие (2.43). Предположим, что величина радиуса отдельного ξ_i много меньше расстояния между ними. Тогда зафиксировав $r^\#$ для некоторой точки на источниках (например,

в точке на поверхности ξ_i , соответствующей одной из точек окружности радиуса r_0 , возникающей при пересечении плоскости, проходящей через центр сферы $\partial \xi_i$ перпендикулярно $(\vec{r}_k - \vec{r}_i)$, для рассматриваемого примера на основании (2.38) можно будет записать:

$$\begin{cases} \alpha_1 c_1^1 + \alpha_2 c_2^1 + \alpha_3 c_3^1 = q_1 \\ \alpha_1 c_1^2 + \alpha_2 c_2^2 + \alpha_3 c_3^2 = q_2 \\ \alpha_1 c_1^3 + \alpha_2 c_2^3 + \alpha_3 c_3^3 = q_3 \end{cases} \quad (2.44)$$

Учитывая симметричность рассмотренной системы $\forall i, k : c_k^i = c_i^k = \beta$, а также принимая во внимание то обстоятельство, что для диагональных элементов в силу постановок задач (2.19) и (2.20) $\forall i : c_i^i = q_i$, можно прийти к виду выражения (2.44)

$$\begin{pmatrix} q_1 & \beta & \beta \\ \beta & q_2 & \beta \\ \beta & \beta & q_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q_1 \\ q_2 \\ q_3 \end{pmatrix} \quad (2.45)$$

Очевидно, что детерминант матрицы системы (2.45) отличен от нуля (он будет равен нулю лишь для случая совмещения всех трех сфер в одну)

$$\det = \prod_{i=1}^3 q_i + 2\beta^3 - \left(\sum_{i=1}^3 q_i \right) \beta^2$$

Соответственно значения коэффициентов в (2.38) для выбранного в качестве примера частного случая примут вид:

$$\alpha_i = \frac{\prod_{i=1}^3 q_i - 2\beta \prod_{k \neq i}^3 q_k - \left(q_i - \sum_{k \neq i}^3 q_k \right) \beta^2}{\prod_{i=1}^3 q_i + 2\beta^3 - \left(\sum_{i=1}^3 q_i \right) \beta^2} \quad (2.46)$$

Рассмотрим подробнее свойства выражения (2.46). В достаточной степени ясно, что будет выполняться следующее условие:

$$\forall i, k \Rightarrow \lim_{|\vec{r}_k - \vec{r}_i| \rightarrow \infty} \beta = 0; t > 0.$$

Иными словами, чем дальше источники друг от друга, тем меньше их взаимное влияние, и в бесконечном удалении оно сводится к нулю. И напротив, чем они ближе друг к другу, тем больше их влияние и при соприкосновении элементарных источников возникает в некотором смысле один источник. Тогда, предполагая некоторое удаление одного источника от другого, можно несколько упростить для представления выражение (2.46), отбросив слагаемые большего порядка малости по β .

$$\alpha_i \approx 1 - \frac{2\beta}{q_i} \quad (2.47)$$

При этом в случае первой краевой задачи видно, что (2.47) при сближении поверхностей сфер происходит значительное падение коэффициентов и даже переход их в отрицательное значение. При этом величина функции концентрации в фантоме в отдельных точках вблизи поверхностей ξ_i может превосходить зафиксированные величины X_0^i . Причина этого состоит в том, что коэффициенты в (2.38), строго говоря, должны были бы удовлетворять условию (2.40) во всех точках поверхности источника (различные $r^\#$). Отличие координат этих точек для других сфер, создающих градиенты около некоторого источника, приводит к завышению их вклада в окончательную функцию концентрации, и этот эффект тем заметнее, чем ближе располагаются источники. В то же время в силу большего падения производной по координате с увеличением расстояния этот эффект значительно менее выражен при рассмотрении системы с фиксированным потоком на границе (задача (2.20) условие (2.41)). В этом случае использование представления распределения содержания вещества в фантоме в виде (2.38) вполне оправдано. Результаты расчетов для выбранной модельной системы из трех источников для первой и второй краевой задачи для элементарных источников представлены на Рисунке 5 и Рисунке 6 соответственно.

Возникающее искажение пространственного распределения концентрации метаболита при условии ее фиксированного значения на $\partial\xi_i$ можно устранить,

используя принципиально иной способ представления $X(r, t)$ в Ω . Выражение (2.38) основывается на том предположении, что все источники будут вносить некоторый вклад в окончательный нестационарный градиент с определенным весом, зависящим от времени, но не зависящим от координаты.

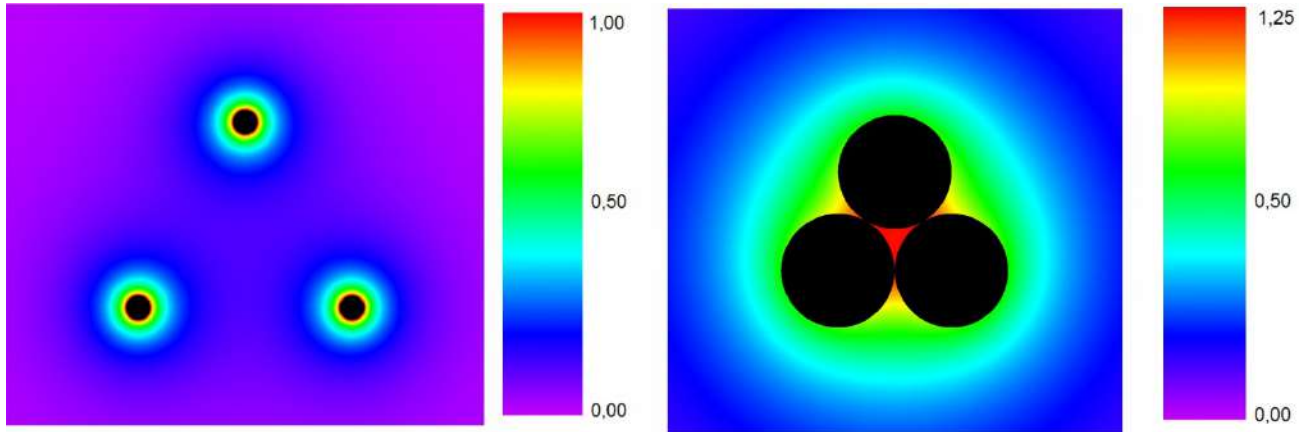


Рисунок 5. Расчеты градиентов для модельной системы, представленной на Рисунке 4. Нормированные параметры моделирования: $D = 1$; $k = 1$; $X_0^i = 1$; Геометрические параметры источников и их взаимного расположения: $r_0 = 0,1$; $R = \sqrt{3}$; $\vee R = 2r_0$; Фантом Ω представляет собой куб с гранью $2,5R$ с центральным расположением плоскости источников. На рисунке представлено распределение концентрации $X(r, t)$ в центральном срезе на 100 секунде наблюдения. Коэффициенты $\alpha_i = 0,9778$ (паттерн слева) $\alpha_i = 0,4823$ (паттерн справа).

В то же время каждое отдельное решение для элементарного источника линейно зависит от величины X_i^0 , которая не может по физическому смыслу величины опускаться ниже нуля. При этом суперпозиция решений (2.38) в некотором смысле представляет собой масштабирование каждого решения по граничному условию. Воспользуемся подобной возможностью сдвига шкалы.

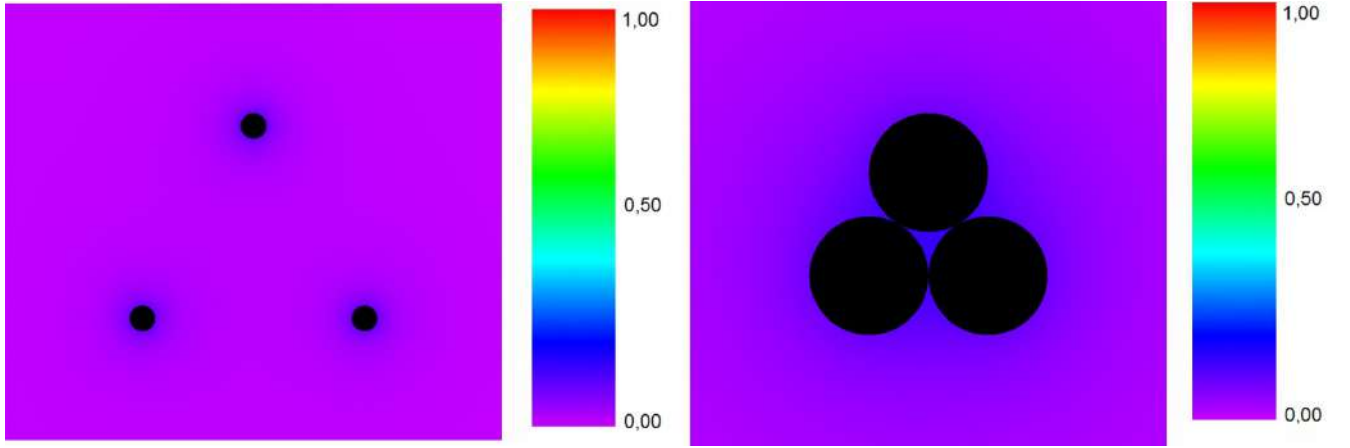


Рисунок 6. Расчеты градиентов для модельной системы, представленной на Рисунке 4 Геометрия параметров и формирования фантома соответствует описанию на Рисунке 5, за исключением граничного условия: $Q_0^i = 1$; Коэффициенты $\alpha_i = 0,9968$ (паттерн слева) $\alpha_i = 0,6021$ (паттерн справа).

Предположим, что концентрация, создаваемая любым отдельным источником ξ_i , не может падать во всем рассматриваемом фантоме ниже некоторого базового уровня X_B (в обычной ситуации нулевого). Тогда в любой из выбранных точек Λ будет справедливо:

$$X_i(r, t) = X_B + (X_i^0 - X_B) \cdot f_j(r, r_0^i, t)$$

где множитель второго слагаемого (функция) есть часть выражения (2.24) без множителя X_0 . Любой следующий источник k , $k \neq i$ при условии существования j -ого шарового домена и порожденной им поверхности $\partial \xi_j$ и отсутствия остальных создаст в рассматриваемой точке фантома концентрацию, определяемую выражением:

$$X_k(r, t) = X_i(\tilde{r}, t) + (X_0^k - X_i(\tilde{r}, t)) \cdot f_k(r, r_0^k, t)$$

где $r, \tilde{r}$ – расстояния до точки от k -ой и i -ой сферической поверхности соответственно. Продолжая подобную процедуру для остальных внутренних поверхностей в фантоме, несложно получить следующее рекуррентное соотношение, определяющее величину концентрации метаболита в зафиксированной точке наблюдения [162]:

$$\begin{cases} X^{(1)} = X_B + (X_0^{(1)} - X_B) \cdot f(r^{(1)}, r_0^{(1)}, t) \\ X^{(2)} = X^{(1)} + (X_0^{(2)} - X^{(1)}) \cdot f(r^{(2)}, r_0^{(2)}, t) \\ \vdots \\ X^{(M)} = X^{(M-1)} + (X_0^{(M)} - X^{(M-1)}) \cdot f(r^{(M)}, r_0^{(M)}, t) \end{cases} \quad (2.48)$$

Окончательная временная функция концентрации метаболита в точке будет задаваться $X^{(M)}$, а совокупность всех подобных точек сформирует $X(r, t)$ в Ω .

Полученное путем рекуррентного соотношения (2.48) распределение концентрации будет являться решением уравнения в (2.19), а также вблизи любой сферической «внутренней» границы будет удовлетворять граничному условию. Данное свойство позволяет удачно учесть пространственное расположение источников и тем самым избежать искажений при сближении источников. Более того, в случае если происходит взаимное пересечение поверхностей $\partial\xi_i$, $X(r, t)$ будет также соответствовать граничному условию на выпуклой границе $\partial\omega$ вне внутреннего пространства области, которое по правилам, описанным выше, исключается из рассмотрения процесса диффузии. Это свойство позволит уплотнить размещение шарообразных доменов и более точно при необходимости описывать упомянутые области ω . Отметим, что в случае со задачей (2.20) физика процесса будет подразумевать накопление метаболита внутри фантома за счет потока от границы $\bigcup_i \partial\xi_i$. В этом случае проблема изменения концентрации при формировании решения с помощью (2.38)(2.41) фактически не будет существовать. В этом есть некоторое преимущество данного подхода над предположением о постоянной концентрации на границе. Практически можно использовать выражение (2.42), в соответствии с которым весовые коэффициенты аппроксимируются своей верхней оценкой, т.е. 1.

2.5. Обратный расчет значений граничных условий по измеренным величинам градиента внутри биологического объекта

В том случае если в исходном прототипе фантома биологического объекта произведены измерения концентрации метаболита в определенный момент времени в определенных точках, то может возникнуть необходимость оценить величину потоков или концентраций на границах предполагаемых шарообразных доменов, которые послужили основой для формирования градиента. Предложенный метод позволяет решить подобную задачу. Для этой цели необходимо воспользоваться выражениями (2.38) и (2.48) для постановок задачи с фиксированным постоянным потоком и концентрацией соответственно. Далее из экспериментально измеренного набора величин необходимо выбрать совокупность $\{X_i^{(e)}\}_{i=1}^M$ значений, отвечающих точкам в Λ . В данном случае совпадение точек и значений будет обеспечиваться на стадии подготовки фантома при обработке его из определения (2.33).

Затем на основании вышеупомянутых выражений с учетом того обстоятельства, что аналитические решения (2.24) и (2.32) линейно зависят от граничной концентрации и потока соответственно, возникает возможность записать систему линейных алгебраических уравнений и решить ее относительно значений X_0 и Q для $\{\xi_i\}_{i=1}^M$. Так, для рассмотренного выше случая трех источников система уравнений при условии первой краевой задачи примет вид:

$$\begin{cases} A_1^{(1)} X_0^{(1)} + A_1^{(2)} X_0^{(2)} + A_1^{(3)} X_0^{(3)} = C_1 \\ A_2^{(1)} X_0^{(1)} + A_2^{(2)} X_0^{(2)} + A_2^{(3)} X_0^{(3)} = C_2 \\ A_3^{(1)} X_0^{(1)} + A_3^{(2)} X_0^{(2)} + A_3^{(3)} X_0^{(3)} = C_3 \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
C_i &= X_i^{(e)} - X_B \cdot \tilde{f}; \quad i = 1, 2, 3 \\
\tilde{f} &= \left(1 - f(r_i^{(1)}, r_0^{(1)}, t) + f(r_i^{(2)}, r_0^{(2)}, t) \left(f(r_i^{(1)}, r_0^{(1)}, t) - 1\right)\right) \cdot \left(1 - f(r_i^{(3)}, r_0^{(3)}, t)\right); \\
A_i^{(1)} &= f(r_i^{(1)}, r_0^{(1)}, t) \cdot \left(1 - f(r_i^{(2)}, r_0^{(2)}, t)\right) \cdot \left(1 - f(r_i^{(3)}, r_0^{(3)}, t)\right); \\
A_i^{(2)} &= f(r_i^{(2)}, r_0^{(2)}, t) \cdot \left(1 - f(r_i^{(3)}, r_0^{(3)}, t)\right); \\
A_i^{(3)} &= f(r_i^{(3)}, r_0^{(3)}, t);
\end{aligned} \tag{2.49}$$

Необходимо отметить, что количество точек, в которых проводились измерения концентрации, должно соответствовать числу предполагаемых источников и координаты этих точек желательно (хотя вовсе не обязательно) размещать на некотором удалении от поверхностей $\partial \xi_i$. Как видно из выражения (2.49), аналитическое представление системы алгебраических уравнений для фантома, содержащего большое количество шарообразных доменов ξ_i , может представлять собой достаточно трудоемкую процедуру. Тем не менее в том случае, когда расположение и размер $\{\xi_i\}_{i=1}^M$ известен или по крайней мере надежно оценивается, значения граничных условий можно восстановить по экспериментальному градиенту.

Аналогичную процедуру несложно осуществить и для случая фиксированного потока метаболита на поверхности шарообразных доменов. Рассмотрим перерасчет граничных значений потоков для $\partial \xi_i$ по известным значениям концентрации $X(r, t)$ в Λ . В качестве примера рассматривается случай простейшего кубического фантома с числом внутренних сферических границ, возникших после Булевой операции вычитания доменов, равное 5 ($M=5$). С использованием заданных параметров и набора $\{Q_j^{(e)}\}_{j=1}^M$, т.е. величин, используемых в задаче (2.21), проводится вычисления градиента, из которого в дальнейшем выбираются значения $\{X_i^{(e)}(r_i, t)\}_{i=1}^M$. Затем на основе (2.38) проводится

обратное вычисление и получаем набор модельных значений $\{Q_j^{(m)}\}_{j=1}^M$.

Примечательно, что различие в рассматриваемом примере составляет

$\sqrt{\sum_{i=1}^5 (Q_j^{(e)} - Q_j^{(m)})^2} < 10^{-15}$. Иллюстрация описанного выше примера приведена на

Рисунке 7.

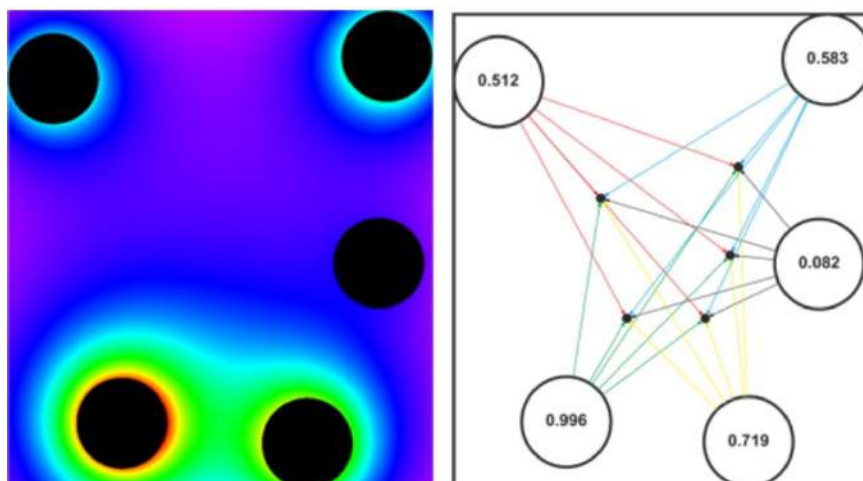


Рисунок 7. Схематичная иллюстрация для решения обратной задачи по поиску потока на поверхностях $\partial \xi_i$ для случая $M=5$. В левой части рисунка представлен паттерн концентрации вещества $X(r,t)$, имитирующий экспериментальные значения. В правой части представлено расположение выбранных точек, цветом указаны радиус векторы от центров сферических поверхностей и внутри кругов на плоскости показаны значения потоков.

Следует также обратить внимание, что наиболее правильно восстанавливать величины потоков на поверхности $\partial \xi_i$ при стационарном распределении концентрации, чтобы избежать возможного вклада временных изменений. Иными словами, можно предполагать, если специально не указывается иное, что полученные экспериментальные значения содержания выбранного химического соединения в разных точках пространства объекта с течением времени не меняются. Это в особенности важно учитывать при моделировании градиентов естественных метаболитов, когда существует множество возможностей для их притока и оттока.

Необходимо отметить, что в отличии от граничных условий обратный поиск размеров источников r_0 является в реальности крайне сложной задачей. Причина этого заключается в том, что параметр размера $\partial \xi_i$ входит не только множителем с граничной концентрацией и потоком, но и непосредственно в пространственно-временные функции, возникающие при решении задач (2.19-20). Оценке изменения геометрических форм и положения внутренних сферических участков границы фантома посвящен следующий раздел.

2.6. Влияние изменения размера и положения элементарного источника на пространственно-временное распределение концентрации метаболита

Среди возможных модификаций области ω в пространстве фантома Ω можно с полным основанием выделить две, которые могут происходить достаточно часто и в то же время быть относительно случайными. Речь идет о возможной неточной оценке геометрического размера ξ_i или смещении его центра относительно реального расположения. Под реальным в данном случае следует понимать положение шарообразного домена, выбираемое исследователем на основании правильной интерпретации геометрии и структуры исходного биологического объекта. Сдвиг пространственного размещения и размеров части ω может быть обусловлен и погрешностью исходных экспериментальных данных. В любом случае это приведет к изменению расчетных значений концентраций. Чувствительность пространственно-временного распределения концентрации $X(r,t)$, сформированного поверхностью одного шарообразного домена к изменению геометрического размера ξ_i представлена на Рисунке 8. С ростом r_0 отклик градиента на его изменение возрастает, что в достаточной степени очевидно, поскольку при фиксированном граничном условии чем больше сам источник, тем больший градиент он создает, и тем заметнее изменения линейного размера.

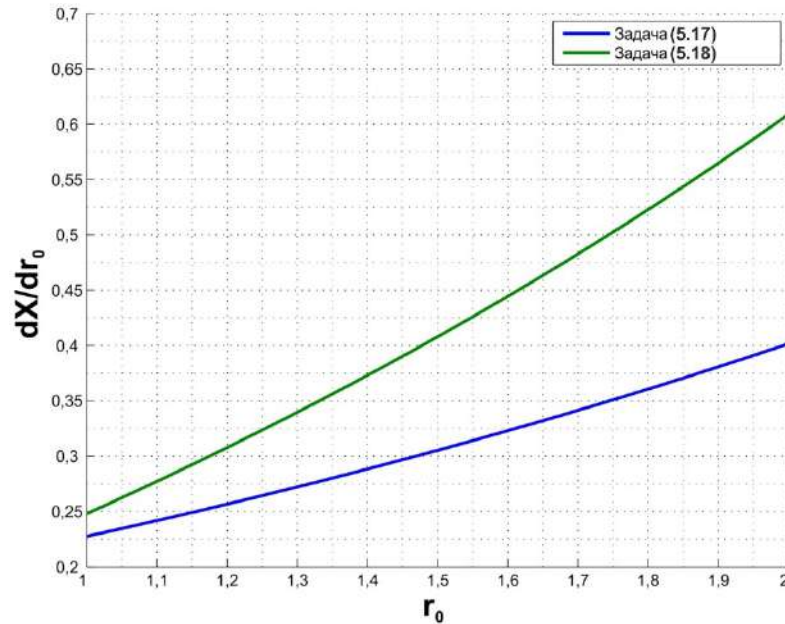


Рисунок 8. Зависимость отклика решения краевой задачи для уединенной сферической границы $\partial \xi_i$ на изменение его геометрического размера от величины r_0 . Значения граничных условий, переменных и параметров среды для решений принимались соответственно равными: $\{X_0 = 1; Q = 1; \}, \{r = 3; t = 10; \}, \{k = 0, 1; D = 1; \}$

При этом увеличение диаметра элементарного источника больше влияет на функцию концентрации при фиксированном потоке на границе по сравнению с решением для фиксированной концентрации. Данное свойство решения с физической точки зрения объясняется большим эффектом увеличения поверхности, пропускающей фиксированный удельный поток, по сравнению с «отодвиганием» в пространстве Λ поверхности заданного значения X_0 .

Для некоторой произвольной точки пространства диффузии фантома изменение размера ξ_i , равно как и перемещение центра i -ой сферы, будет означать другое значение r в аналитическом выражении решения задач (2.19), (2.20), определяющем его вклад в суммарный градиент метаболита X . Изменение решения при изменении координаты r представлено на Рисунке 9. Без ограничения общности будем считать, что для Ω , в котором для Λ расчетные значения определяются выражением (2.48), произошло смещение M -ого шарообразного домена относительно его реального положения. Тогда $X(r, t)$ в некоторой точке $\vec{r} \in \Omega$ будет определяться выражением

$$\tilde{X}^{(M)} = X^{(M-1)} + \left(X_0^{(M)} - X^{(M-1)} \right) \cdot f\left(\tilde{r}^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right); \quad \tilde{r}^{(M)} = r^{(M)} + \Delta r$$

где Δr может быть как положительной, так и отрицательной величиной. Отсюда несложно видеть, что относительное изменение концентрации, вызванное смещением, примет вид:

$$\frac{\tilde{X}^{(M)} - X^{(M)}}{X^{(M)}} = \frac{\left(X_0^{(M)} - X^{(M-1)} \right) \cdot \left(f\left(\tilde{r}^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right) - f\left(r^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right) \right)}{X^{(M-1)} + \left(X_0^{(M)} - X^{(M-1)} \right) \cdot f\left(r^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right)} \quad (2.50)$$

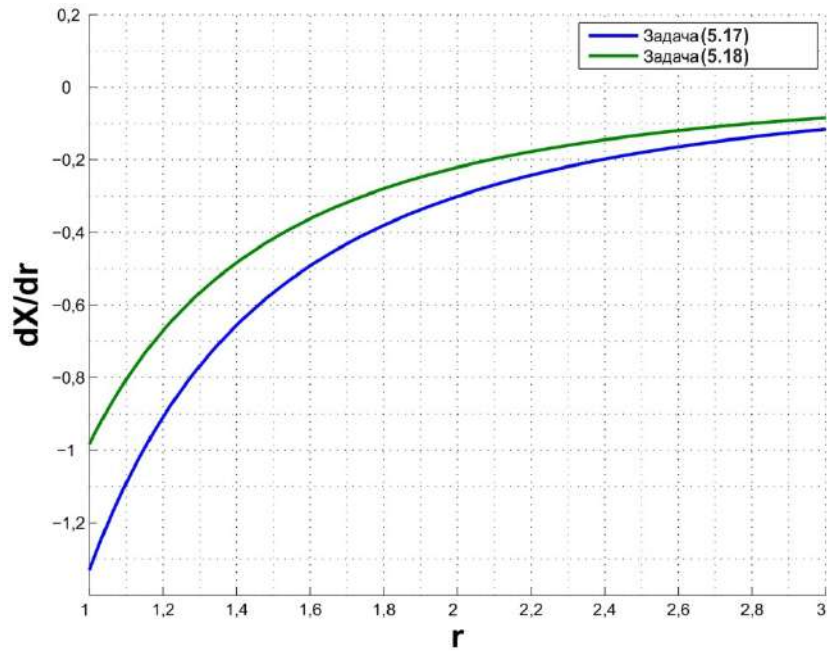


Рисунок 9. Зависимость первой производной решения краевой задачи для элементарного источника ξ_3^i , $r_0 = 1$ по координате от расстояния до точки наблюдения. Значения граничных условий и параметров среды для решений принимались соответственно равными: $\{X_0 = 1; Q = 1\}, \{k = 0, 1; D = 1\}$. Время от начала наблюдения $t=10$.

Из выражения (2.50) можно получить условия минимального изменения конечной моделируемой концентрации метаболита в некоторой точке:

$$\frac{\left(f\left(\tilde{r}^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right) - f\left(r^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right) \right)}{f\left(r^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right)} \ll 1 \quad \text{Малое смещение центра } \xi_M, \Delta r \rightarrow 0$$

$$\left(X_0^{(M)} - X^{(M-1)}\right) \ll \frac{X^{(M-1)}}{f\left(r^{(M)}, r_0^{(M)}, t\right)}$$

Вклад сдвигаемого источника в выбранной точке много меньше вклада остальных источников

Второе условие, в частности, будет достигаться при большом удалении ξ_M от рассматриваемой точки $r \rightarrow \infty$ либо относительно низком значении $X_0^{(M)}$. Примечательно, что сдвиг двух и более источников относительно реального положения будет приводить к большему изменению конечной концентрации.

Аналогичные изменения можно наблюдать и в случае, если основой для построения окончательного распределения концентрации выбранного метаболита X является решение задачи (2.21). В соответствии с (2.38) и при условии (2.42) в точках $\vec{r} \in \Omega$ получаем:

$$\frac{\tilde{X} - X}{X} = \frac{\tilde{X}^{(M)} - X^{(M)}}{X^{(M)} + \sum_{i=1}^{M-1} X^{(i)}}; \quad (2.51)$$

Из (2.51) легко видеть, что в случае фиксированного потока на границе источника при смещении одного (или нескольких) источников влияние на общий градиент формируется на основе исключительно вклада самого рассматриваемого ξ_M .

Приведенные выше случаи, описываемые выражениями (2.50) и (2.51), подразумевают, что различия между экспериментальным значением и смоделированным суммарным градиентом происходят из-за сдвига положения центра лишь одного элементарного источника.

В действительности же подобное смещение возможно и для нескольких, или даже всех $\xi_i \in \omega$. В последнем случае необходимо произвольно выбрать M точек внутри фантома $\vec{r} \in \Omega$. Затем необходимо сопоставить различия между $\left\{X^{(e)}(r_j, t)\right\}_{j=1}^M$ и $\left\{X^{(m)}(r_j, t)\right\}_{j=1}^M$. При условии, что сами геометрические параметры для $\omega = \{\xi_i\}_{i=1}^M$, а также граничные условия на поверхности источников

принимаясь постоянными можно получить систему трансцендентных уравнений на основании выражений (2.48) и (2.38) (в предельном приближении (2.42)) с учетом (2.24) и (2.32).

Разрешение относительно δr_i , $i = 1, \dots, M$ позволило бы определить смещение источников в фантоме. Тем не менее нельзя не заметить, что в силу исключительной громоздкости, а также практически трудной реализации подобный подход не обладает должной оптимальностью. Кроме того, следует обратить внимание, что в рассматриваемых приближениях граничные условия на поверхности шарообразных доменов следует принимать более подверженными изменениям, нежели их точное положение. Поэтому представленный в Разделе 2.5 подход поиска значений X и Q можно использовать как эффективный инструмент валидации фантома. Задавая положения $\omega = \{\xi_i\}_{i=1}^M$ в Ω , можно сопоставлением величин концентраций или потоков подбирать оптимальные положения для доменов, формирующих сферические границы.

Следует еще раз особо подчеркнуть, что вид прототипа фантома во многом определяет его внутреннюю структуру. Выбор соответствующих его частей безусловно задается непосредственно исследователем. В следующем разделе будет рассмотрен один из возможных способов эффективно корректировать процедуру формирования ω с использованием расчетов на основе предложенного в данной работе подхода.

2.7. Уточнение количества и относительного положения источников диффузии метаболита в фантоме

В предыдущих разделах рассматривалась процедура валидации параметров моделирования при условии, что выбор исследователя однозначно и, если так можно выразиться, безукоризненно определил формы и размеры источников метаболита. Такое утверждение будет правильным для случая создания Ω de novo. Однако в случае построения фантома биологического объекта по существующим

изображениям на основании представлений в выражениях (2.33-34) выделение области ω в значительной степени будет подвержено произволу визуального анализа и субъективного выбора. Это в особенности будет проявляться при неоднозначном представлении о природе источника исследуемого химического соединения. Если в ходе экспериментальных измерений удастся получить значения концентраций метаболита в некоторых точках, то, в отличие от рассмотренных ранее примеров, может возникать ситуация, при которой различия между смоделированным и измеренным градиентом обусловлены исключением из рассмотрения одного или нескольких доменов ξ_i , формирующих внутренние сферические границы. Таким образом, некоторый набор $\left\{X^{(e)}(r_i, t)\right\}_{i=1}^N$ аппроксимируется набором значений $\left\{X^{(m)}(r_i, t)\right\}_{i=1}^N$, полученным на основе области поверхностей $\left\{\partial \xi_i\right\}_{i=1}^{\tilde{M}}, \tilde{M} < M$. Строго говоря, число «пропущенных» источников может быть различным. Это определяется непосредственным анализом структуры биологического объекта. В то же время если выдвинуть гипотезу о том, что отличие экспериментального набора значений от расчетного с использованием моделирования есть следствие исключения из рассмотрения только одного определенного источника, то можно предложить алгоритм поиска его местоположения в изучаемом фантоме. Предположим, что при построении нестационарного градиента метаболита в фантоме Ω_3 был исключен из рассмотрения один домен (Рисунок 10А):

$$\xi_M \equiv \left\{ \left\{ x_0^{(s)}, y_0^{(s)}, z_0^{(s)} \right\}, r_0^{(s)}, X_0^{(s)} - \text{Задача (2.19)}; \left\{ Q_0^{(s)} - \text{Задача (2.20)}; \right. \right\}$$

Тогда при условии известных значений $\left\{ r_0^{(s)}, X_0^{(s)} \text{ или } Q_0^{(s)} \right\}$ необходимо найти координаты центра сферы $\left\{ x_0^{(s)}, y_0^{(s)}, z_0^{(s)} \right\}$. Для этой цели выберем произвольную точку $\left\{ x_i^{(e)}, y_i^{(e)}, z_i^{(e)} \right\} \in \Lambda$. В этой точке значение концентрации $X^{(e)}\left(\left\{ x_i^{(e)}, y_i^{(e)}, z_i^{(e)} \right\}, t\right)$

в каждый момент времени t будет отличаться от расчетного $X^{(m)}(\{x_i^{(e)}, y_i^{(e)}, z_i^{(e)}\}, t)$ на величину, принесенную градиентом от пропущенной $\partial \xi_M$. Центр данного искомого шарообразного домена следует искать на сфере с радиусом R_i имеющей центр в $\{x_i^{(e)}, y_i^{(e)}, z_i^{(e)}\}$ (Рисунок 10Б). Значение радиуса сферы для поиска пропущенного домена можно получить как решение трансцендентного уравнения:

$$\forall i, R_i \rightarrow \begin{cases} \frac{X_i^{(e)} - X_i^{(m)}}{X_0^{(s)} - X_i^{(m)}} = f(R_i - r_0^{(s)}, r_0^{(s)}, t); & \text{Задача (2.19)} \\ X_i^{(e)} - X_i^{(m)} = X(R_i - r_0^{(s)}, r_0^{(s)}, t) \Big|_{\xi^{(0)}}; & \text{Задача (2.20)} \end{cases} \quad (2.52)$$

Для того чтобы найти искомые координаты $\{x_0^{(s)}, y_0^{(s)}, z_0^{(s)}\}$, необходимо рассмотреть три точки из $\Lambda \in \Omega$, тем самым сформировав систему квадратных уравнений:

$$(x_0^{(s)} - x_i^{(e)})^2 + (y_0^{(s)} - y_i^{(e)})^2 + (z_0^{(s)} - z_i^{(e)})^2 = R_i^2; \quad i = 1, 2, 3 \quad (2.53)$$

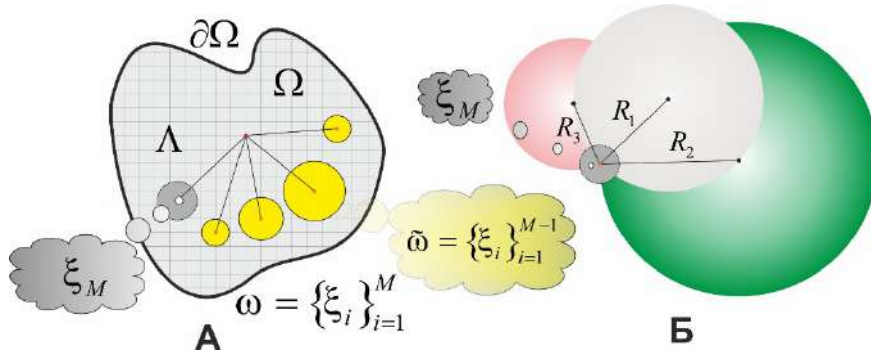


Рисунок 10. Поиск положения потерянной сферической внутренней области границы в Ω . Предполагается, что M -й шарообразный домен исключен из рассмотрения при построении градиента метаболита (А). Положение его центра определяется по пересечению трех сфер, определенного радиуса (Б)

Решение системы (2.53) есть хорошо известная *задача трилатерации* о поиске точки пересечения трех сфер заданного радиуса [164]. Этот математический подход нашел широкое применение в геодезии и картографии в качестве поиска координат

точек на поверхности Земли. Следует подчеркнуть, что подобная задача не всегда имеет решение. В частности, в рассматриваемом случае для того, чтобы существовали координаты $\{x_0^{(s)}, y_0^{(s)}, z_0^{(s)}\}$, необходимо выполнение следующих условий:

$$\sqrt{\left(x_i^{(e)} - x_j^{(e)}\right)^2 + \left(y_i^{(e)} - y_j^{(e)}\right)^2 + \left(z_i^{(e)} - z_j^{(e)}\right)^2} \leq R_i + R_j; \quad i, j = 1, 2, 3; \quad (2.54)$$

Для поиска решения системы (2.53) необходимо перейти к новой системе координат, привязанной к взаимному положению полученных сфер. Это позволит легко получить выражения для искомых координат. Для достижения этой цели необходимо провести последовательно смещение центра координат и поворот системы относительно координатных осей. Сначала перенесем центр координат в центр первой сферы:

$$\begin{aligned} \{x_1^{(e)}, y_1^{(e)}, z_1^{(e)}\} &\rightarrow \{0, 0, 0\}; \\ \{x_2^{(e)}, y_2^{(e)}, z_2^{(e)}\} &\rightarrow \{(x_2^{(e)} - x_1^{(e)}), (y_2^{(e)} - y_1^{(e)}), (z_2^{(e)} - z_1^{(e)})\}; \\ \{x_3^{(e)}, y_3^{(e)}, z_3^{(e)}\} &\rightarrow \{(x_3^{(e)} - x_1^{(e)}), (y_3^{(e)} - y_1^{(e)}), (z_3^{(e)} - z_1^{(e)})\}; \end{aligned} \quad (2.55)$$

Введем следующее обозначение:

$$\begin{aligned} \tilde{x}_2 &= x_2^{(e)} - x_1^{(e)}; \tilde{y}_2 = y_2^{(e)} - y_1^{(e)}; \tilde{z}_2 = z_2^{(e)} - z_1^{(e)}; \\ \tilde{x}_3 &= x_3^{(e)} - x_1^{(e)}; \tilde{y}_3 = y_3^{(e)} - y_1^{(e)}; \tilde{z}_3 = z_3^{(e)} - z_1^{(e)}; \end{aligned} \quad (2.55a)$$

Затем осуществим поворот системы вокруг оси Z

$$\begin{aligned} \{\tilde{x}_2, \tilde{y}_2, \tilde{z}_2\} &\rightarrow \{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}, 0, \tilde{z}_2\}; \\ \{\tilde{x}_3, \tilde{y}_3, \tilde{z}_3\} &\rightarrow \left\{ \frac{\tilde{x}_2 \cdot \tilde{x}_3 + \tilde{y}_2 \cdot \tilde{y}_3}{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}}, \frac{\tilde{x}_2 \cdot \tilde{y}_3 - \tilde{x}_3 \cdot \tilde{y}_2}{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}}, \tilde{z}_3 \right\}; \end{aligned} \quad (2.56)$$

и введем обозначения:

$$\begin{aligned}\hat{x}_2 &= \sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}; \\ \hat{x}_3 &= \frac{\tilde{x}_2 \cdot \tilde{x}_3 + \tilde{y}_2 \cdot \tilde{y}_3}{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}}; \hat{y}_3 = \frac{\tilde{x}_2 \cdot \tilde{y}_3 - \tilde{x}_3 \cdot \tilde{y}_2}{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}};\end{aligned}\quad (2.56a)$$

После этого необходимо осуществить поворот вокруг оси Y

$$\begin{aligned}\{\hat{x}_2, 0, \tilde{z}_2\} &\rightarrow \{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \tilde{z}_2^2}, 0, 0\}; \\ \{\hat{x}_3, \hat{y}_3, \tilde{z}_3\} &\rightarrow \left\{ \frac{\hat{x}_2 \cdot \hat{x}_3 + \tilde{z}_2 \cdot \tilde{z}_3}{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \tilde{z}_2^2}}, \hat{y}_3 \frac{\hat{x}_2 \cdot \tilde{z}_3 - \hat{x}_3 \cdot \tilde{z}_2}{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \tilde{z}_2^2}}, \right\};\end{aligned}\quad (2.57)$$

и снова ввести обозначения:

$$\tilde{x}_3 = \frac{\hat{x}_2 \cdot \hat{x}_3 + \tilde{z}_2 \cdot \tilde{z}_3}{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \tilde{z}_2^2}}; \tilde{y}_3 = \hat{y}_3; \tilde{z}_3 = \frac{\hat{x}_2 \cdot \tilde{z}_3 - \hat{x}_3 \cdot \tilde{z}_2}{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \tilde{z}_2^2}};\quad (2.57a)$$

Заключительный поворот вокруг оси X и финальные обозначения имеют вид:

$$\{\tilde{x}_3, \tilde{y}_3, \tilde{z}_3\} \rightarrow \{\tilde{x}_3, \sqrt{\tilde{y}_3^2 + \tilde{z}_3^2}, 0\};\quad (2.58)$$

$$\begin{aligned}\{0, \tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}\} &\rightarrow \{0, \vec{x}', \vec{y}', \vec{z}'\}; \\ a &= \sqrt{\hat{x}_2^2 + \tilde{z}_2^2}; b = \tilde{x}_3; c = \sqrt{\tilde{y}_3^2 + \tilde{z}_3^2};\end{aligned}\quad (2.58a)$$

Окончательный вид исходной системы (2.53) в новых обозначениях и с опущенными штрихами.

$$\begin{aligned}x^2 + y^2 + z^2 &= R_1^2; \\ (x - a)^2 + y^2 + z^2 &= R_2^2; \\ (x - b)^2 + (y - c)^2 + z^2 &= R_3^2;\end{aligned}\quad (2.59)$$

Решение системы (2.59) позволяет записать координаты центра $\partial \xi_M$ в системе координат $\{0, \vec{x}', \vec{y}', \vec{z}'\}$

$$\begin{aligned}
x_0^{(s)} &= \frac{R_1^2 - R_2^2 + a^2}{2a} \\
y_0^{(s)} &= \frac{R_1^2 - R_3^2 + b^2 + c^2}{2c} - \frac{b}{c} \cdot \frac{R_1^2 - R_2^2 + a^2}{2a} \\
z_0^{(s)} &= \pm \sqrt{R_1^2 - \left(\frac{R_1^2 - R_2^2 + a^2}{2a} \right)^2 - \left(\frac{R_1^2 - R_3^2 + b^2 + c^2}{2c} - \frac{b}{c} \cdot \frac{R_1^2 - R_2^2 + a^2}{2a} \right)^2}
\end{aligned} \tag{2.60}$$

Как видно из выражения (2.60), положение «потерянного» элементарного источника, строго говоря, не однозначно определяется в общем случае и допускает некоторый сдвиг вдоль оси Z' . В этом случае следует обратить особое внимание на выбор параметров ξ_M , поскольку они в значительной степени повлияют на величины R_i .

Для того чтобы получить значения $\{x_0^{(s)}, y_0^{(s)}, z_0^{(s)}\}$ в исходной системе координат фантома, необходимо осуществить обратное преобразование $\{0, \vec{x}', \vec{y}', \vec{z}'\} \rightarrow \{0, \vec{\tilde{x}}, \vec{\tilde{y}}, \vec{\tilde{z}}\}$ и сдвиг в соответствии с (2.55).

Для поиска матрицы перехода к $\{0, \vec{\tilde{x}}, \vec{\tilde{y}}, \vec{\tilde{z}}\}$ воспользуемся свойствами линейных преобразований векторов:

$$\begin{aligned}
\mathbf{A} \cdot \vec{r}' &= \vec{\tilde{r}}; \\
\begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \alpha_{13} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \alpha_{23} \\ \alpha_{31} & \alpha_{32} & \alpha_{33} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{y} \\ \tilde{z} \end{pmatrix}; \quad \mathbf{A} \equiv \begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \alpha_{13} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \alpha_{23} \\ \alpha_{31} & \alpha_{32} & \alpha_{33} \end{pmatrix}; \\
\begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \alpha_{13} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \alpha_{23} \\ \alpha_{31} & \alpha_{32} & \alpha_{33} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} a & b & x'_a \\ 0 & c & y'_a \\ 0 & 0 & z'_a \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \tilde{x}_2 & \tilde{x}_3 & \tilde{x}_a \\ \tilde{y}_2 & \tilde{y}_3 & \tilde{y}_a \\ \tilde{z}_2 & \tilde{z}_3 & \tilde{z}_a \end{pmatrix}; \quad \mathbf{A} \cdot \mathbf{X}' = \tilde{\mathbf{X}}; \quad \det(\mathbf{X}') \neq 0; \\
\mathbf{A} &= \tilde{\mathbf{X}} \cdot \mathbf{X}'^{-1};
\end{aligned} \tag{2.61}$$

В силу специфики преобразования координат (2.56-58) $\{0, \vec{x}, \vec{y}, \vec{z}\} \rightarrow \{0, \vec{\tilde{x}}, \vec{\tilde{y}}, \vec{\tilde{z}}\}$ в качестве вектора $\vec{r}_a = \{x_a, y_a, z_a\}$ очевидно нельзя использовать $\vec{r}_1^{(e)} = \{x_1^{(e)}, y_1^{(e)}, z_1^{(e)}\}$

. Поэтому нужно выбрать некоторый вектор, не совпадающий с $\vec{r}_1^{(e)}$. В качестве такового можно, например, выбрать вектор, близкий к $\vec{r}_3^{(e)}$:

$$\vec{r}_a = \left\{ \left(x_3^{(e)} + \delta x \right), \left(y_3^{(e)} + \delta y \right), \left(z_3^{(e)} + \delta z \right) \right\}$$

Преобразования с $\vec{r}_a$ происходят точно так же, как и с другими представленными выше векторами, за исключением последнего поворота координатной плоскости:

Перенос координат $\{x_a, y_a, z_a\}; \rightarrow \left\{ \left(x_a - x_1^{(e)} \right), \left(y_a - y_1^{(e)} \right), \left(z_a - z_1^{(e)} \right) \right\};$

Поворот вокруг оси Z $\{\tilde{x}_a, \tilde{y}_a, \tilde{z}_a\}; \rightarrow \left\{ \frac{\tilde{x}_2 \cdot \tilde{x}_a + \tilde{y}_2 \cdot \tilde{y}_a}{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}}, \frac{\tilde{x}_2 \cdot \tilde{y}_a - \tilde{x}_a \cdot \tilde{y}_2}{\sqrt{\tilde{x}_2^2 + \tilde{y}_2^2}}, \tilde{z}_a \right\};$

Поворот вокруг оси Y $\{\hat{x}_a, \hat{y}_a, \hat{z}_a\}; \rightarrow \left\{ \frac{\hat{x}_2 \cdot \hat{x}_a + \hat{z}_2 \cdot \hat{z}_a}{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \hat{z}_2^2}}, \hat{y}_a \frac{\hat{x}_2 \cdot \hat{z}_a - \hat{x}_a \cdot \hat{z}_2}{\sqrt{\hat{x}_2^2 + \hat{z}_2^2}} \right\};$

Поворот вокруг оси X $\{\check{x}_a, \check{y}_a, \check{z}_a\}; \rightarrow \left\{ \check{x}_a, \frac{\check{y}_a \cdot \check{y}_3 + \check{z}_a \cdot \check{z}_3}{\sqrt{\check{y}_3^2 + \check{z}_3^2}}, \frac{\check{y}_3 \cdot \check{z}_a - \check{z}_3 \cdot \check{y}_a}{\sqrt{\check{y}_3^2 + \check{z}_3^2}} \right\};$

Полученная с использованием (2.61) матрица обратного перехода и перенос координат (2.55) позволяет получить $\{x_0^{(s)}, y_0^{(s)}, z_0^{(s)}\}$ в исходной системе координат, в которой происходило моделирование $\left\{ X^{(m)}(r_i, t) \right\}_{i=1}^N$.

Точность размещения ξ_M во многом будет определяться решением системы (2.52) и значением граничных условий и геометрических размеров области $\mathcal{O}$. Тем не менее наиболее значимым с практической точки зрения является использование критерия (2.54) для выявления причин расхождения экспериментального и расчетного градиента метаболита, поскольку в данном случае это позволяет сделать

однозначный вывод о необходимости модификации геометрии фантома или граничных условий выделенных доменов. Примечательно, что неисполнение условия (2.54) указывает на то, что либо неверно выбраны параметры $\xi_M - \{r_0^{(s)}, X_0^{(s)} \text{ или } Q_0^{(s)}\}$, либо при построении градиента $X(r, t)$ в Ω из рассмотрения исключен не один, а два или более доменов, определяющих появление в фантоме метаболита.

2.8. Валидация пространственно-временных градиентов концентрации, полученных с помощью диффузионного поля сферических источников методом конечных элементов

Предложенный в данной Главе метод как уже упоминалось ранее имеет определенные преимущества перед иными численными методами. Главное из них можно сформулировать в отсутствии необходимости для исследователя создавать геометрические формы 3D фантома биологического объекта при условии существования исходного массива данных измерений (Рисунок 11). Сокращение вычислительных процедур является существенным фактором, предопределяющим использование метода ДПСИ в случае исследования сложных систем. Еще к одной важной особенности данного метода следует отнести отсутствие феномена *сеточной сходимости* [165-168], который играет важную роль для многих численных методов, в частности *метода конечных элементов* (МКЭ) [169-171]. Именно использование МКЭ является основным подходом в решении большинства краевых задач для конвекционных уравнений и уравнений реакции-диффузии.

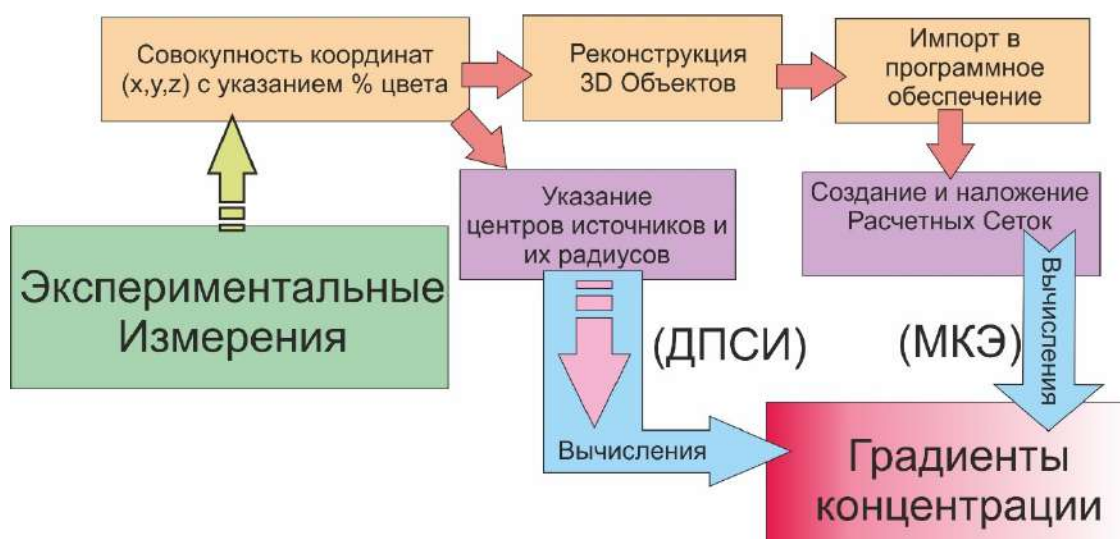


Рисунок 11. Схема получения расчетного пространственного распределения концентрации химического соединения на основе известных экспериментальных данных.

Распространение использования МКЭ столь велико, что с практической точки зрения разумно применить данный метод для валидации ДПСИ на некоторой модельной системе.

Область валидации без ограничения общности можно выбрать с минимальными требованиями 3D симметрии. Зафиксируем радиус каждого домена-источника в виде r_0 . И пусть количество источников будет ограничено $N=8$. Они будут помещены в вершины куба с длиной стороны a . Область вычислений – фантом Ω , представляет собой куб с длиной стороны, определяемой выражением:

$$L_{\Omega} = a + (2 \cdot r_0) + (2 \cdot \delta a) \quad (2.62)$$

где δa есть геометрический параметр сдвига источников. Важным предположением, используемым при получении решений краевых задач (2.19-20) является сходимости к нулю (в общем случае ограниченности) полученного решения $X(\vec{r}, t)$ на бесконечности. В соответствии с данным условием для фантома реального объекта необходимо предположить, что существует некоторая физическая область, расположенная на достаточно большом расстоянии от рассматриваемого фантома, в которой уровень концентрации вещества X равен нулю. Положение понимаемой в физическом смысле бесконечности для ДПСИ

определяется размерами внешнего куба (Ω_∞), который включает Ω . Длина стороны внешнего куба определяется соотношением:

$$L_\infty = \alpha_\infty \cdot L_\Omega \quad (2.63)$$

где α_∞ масштабный коэффициент. Пример подобной системы представлен на Рисунке 12. Валидационные расчеты выполняются на системе секущих плоскостей $Z = \{Z_i\}_{i=1}^{16}$, имеющих фиксированные положения при заданных a . Выражения физических параметров, использованных при моделировании представлены в Таблице 2. Валидация метода ДПСИ проводилась на основе анализа численно разности между средними значениями $X(\vec{r}, t)$ на Z_i .

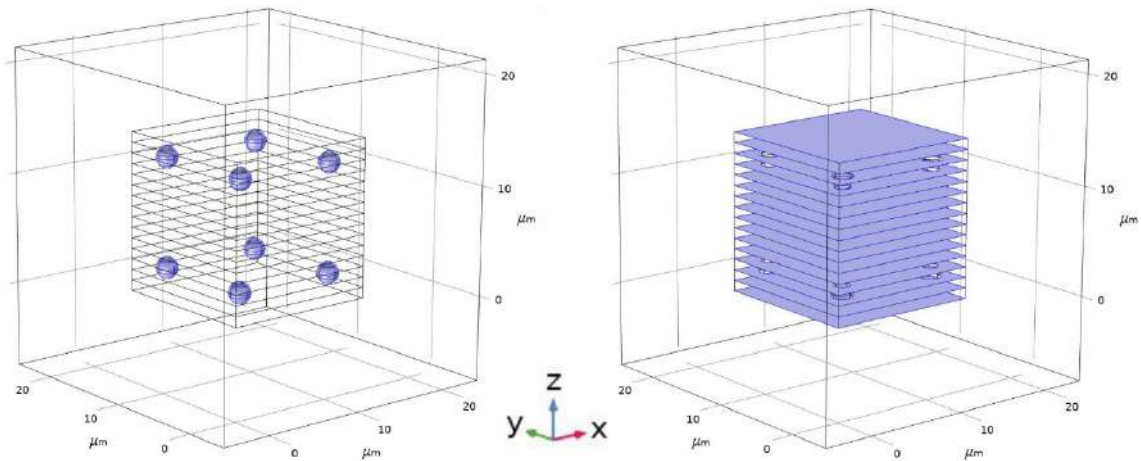


Рисунок 12. Схема геометрии области валидации, состоящая из двух кубов и восьми сфер. Сферы (ξ_i) помещены в вершины внутреннего куба (Ω), и симметрично сдвинуты внутрь на величину δa (слева). Размер внешнего куба (Ω_∞) зависит от размеров грани внутреннего куба (L_Ω). Представленный пример соответствует $a=10$ мкм; $\alpha_\infty=2$. Валидационное сопоставление решений выполняется на 16 секущих плоскостях, пронизывающих внутренний куб перпендикулярно оси Z (справа).

Вычисления концентрации проводилось с использованием COMSOL Multiphysics version 5.5 и оригинального программного обеспечения (автор С.Е. Бороновский). МКЭ градиенты были получены на вычислительной сетке, соответствующей маркировке Extra Fine Physics-Controlled Mesh. Уравнения решались с использованием среднего числа степеней свободы 89056 (плюс 543686

внутренних степеней свободы). Температура рассматривалась как глобальный параметр и принималась равной 310,15 К. Коэффициент диффузии соответствовал значению полученному для диффузии глюкозы в астроцитах и нейронах при 37°C [172].

Таблица 2. Набор параметров моделирования, используемых для валидации метода ДПСИ с использованием МКЭ.

Параметр моделирования	Название	Величина
D	Коэффициент диффузии ¹	$8.7 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$
k	Кинетическая константа поглощения	0.3 с^{-1}
X_0	Фиксированная граничная концентрация	1 мМ
Q	Фиксированный граничный поток	$1 \cdot 10^{-6} \text{ моль}/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$
δa	Сдвиг источников	0.1

¹ Физические параметры моделирования выбираются в соответствии с постановками краевых задач (2.19-20).

Результаты моделирования концентрации при постановке задачи (2.19) представлены на Рисунке 13. При том, что решения по ДПСИ и МКЭ совпадают

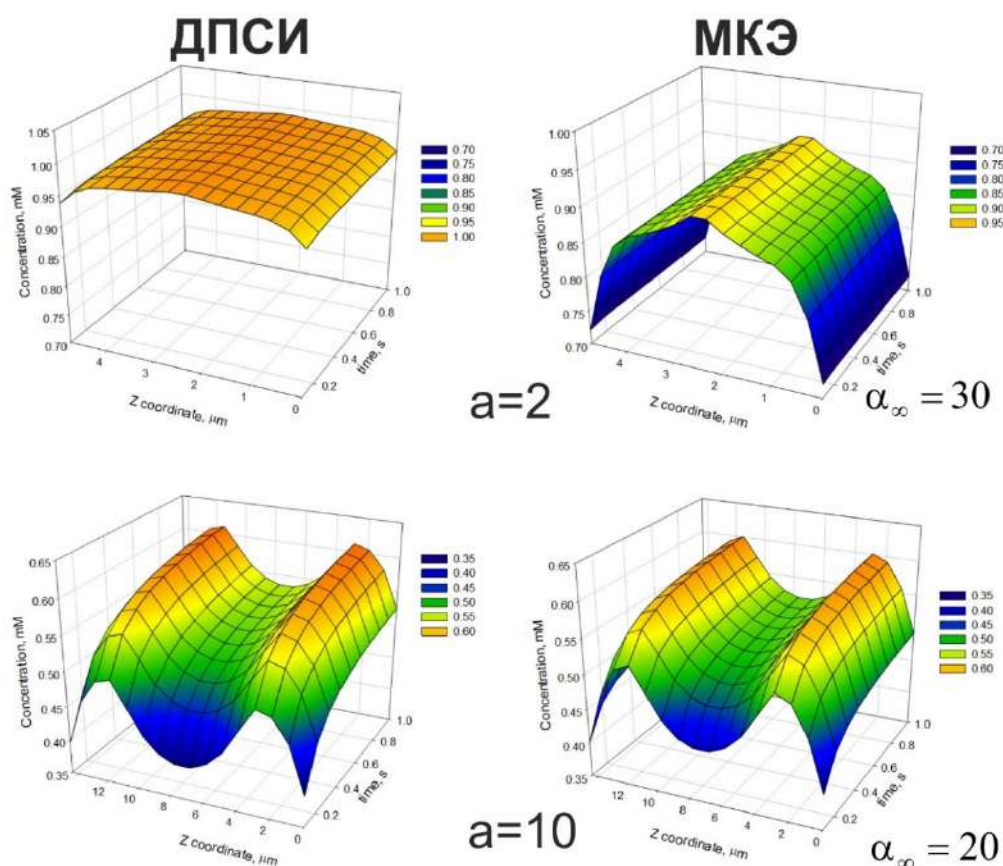


Рисунок 13. А Пространственно-временное распределение концентрации химического соединения в Ω Представлены случаи различной исходной геометрии. Градиенты получены с использованием метода ДПСИ (слева) и МКЭ (справа). Данные представлены в виде средних значений $X(\vec{r}, t)$ для рассматриваемых плоскостей.

качественно необходимо отметить, что при условии $a \approx r_0$ различия в результатах моделирования по рассматриваемым методам достигают значения 25% (Рисунок 14). Напротив, при выполнении $a \gg r_0$ численные оценки хорошо совпадают и отличия не превосходят величины $\pm 8\%$ и в реальности находятся в диапазоне 2-4%. Рассмотренные случаи четко показывают, что относительное положение источников химического соединения имеет существенное влияние на результаты численного моделирования решения задачи (2.19). В то же время общий вид распределения концентрации в пространстве и времени остается неизменным.

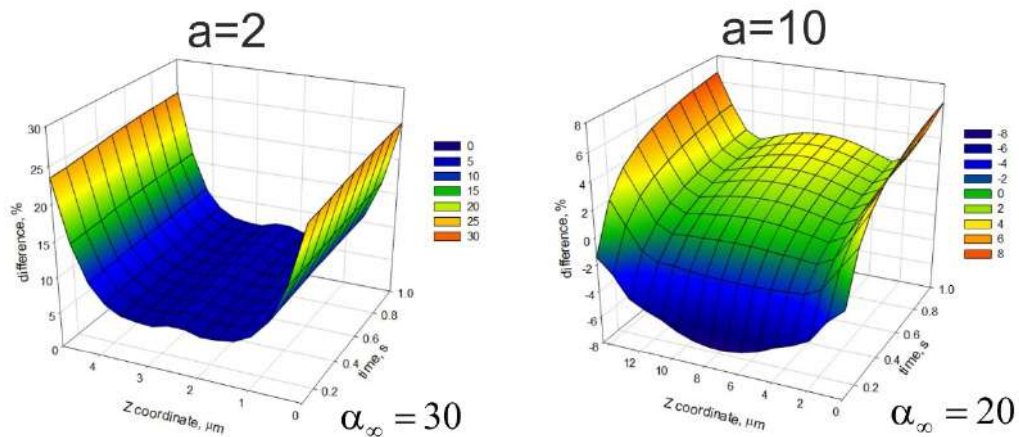


Рисунок 14. Пространственно-временные распределения разности ДПСИ/МКЭ для задачи (2.19). Полученные данные вычислялись на основании результатов, представленных на Рисунке 10. Различие вычислялось как значение $100 \cdot (\text{ДПСИ} - \text{МКЭ}) / \text{МКЭ}$.

Влияние относительного положения ξ_i на значение $X(\vec{r}, t)$ проявлялось в максимальной степени около области источников при асимметричном относительном положении точки наблюдения (Z_1) и близком взаимном расположении центров (Рисунок 15). При этом величина длины для указания физической бесконечности (L_∞) не существенна в данном случае.

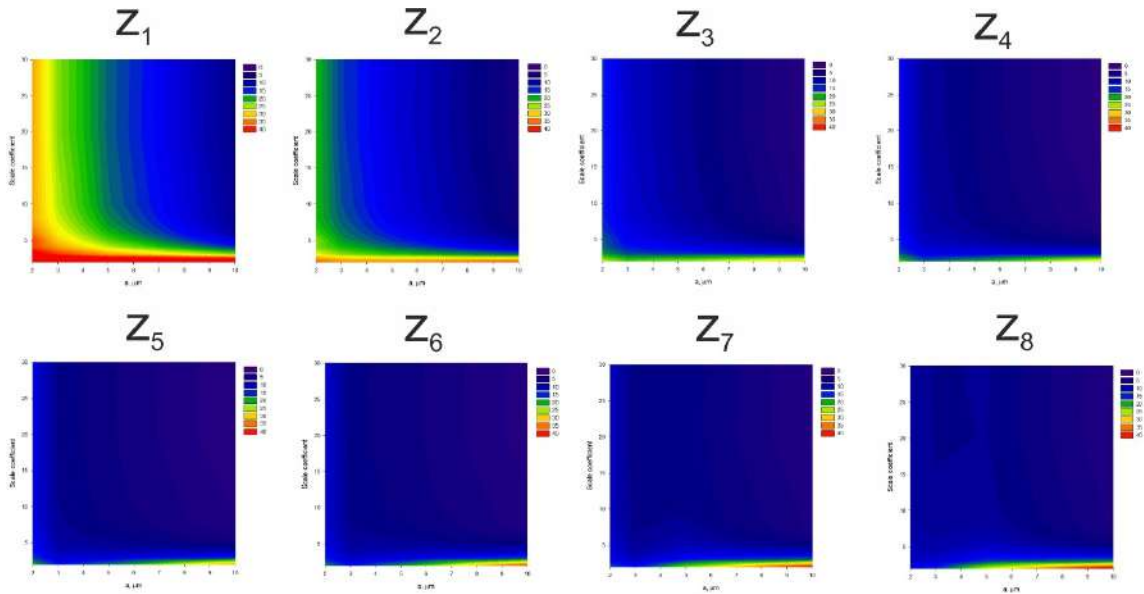


Рисунок 15. Диаграммы разницы концентраций ДПСИ/МКЭ % на соответствующих плоскостях наблюдения. По абсциссе отложено расстояние между сферами (a , мкм), а ордината соответствует масштабному коэффициенту α_∞ . Данные представлены для случая $X(\vec{r}, t = 1)$. С учетом симметричности Ω оставшаяся часть плоскостей наблюдения ($Z_i i=9, \dots, 16$) будет иметь идентичные распределения концентрации.

В то же время сдвиг точки наблюдения в симметричную позицию приводит к точному совпадению величин, полученных по методу ДПСИ и МКЭ. Анализ распределений показывает, что наибольшее совпадение между методами будет наблюдаться в точке $\vec{r}_j$ при выполнении в ней условия $\forall i: |\vec{r}_j - \vec{r}_i| \approx \text{const}$. Если же данное условие нарушается, то для исправления ситуации необходимо использовать фантом с условием $L_\infty \gg a$.

Аналогичным образом можно провести сопоставление градиентов концентрации для случая задачи (2.20). Сопоставление различных методов расчета указывает на качественное совпадение значений, результаты валидации представлены на Рисунке 16. Примечательно, что пространственно-временные распределения разницы концентраций, вычисленных по рассматриваемым методам, существенно отличаются по сравнению с задачей (2.19). Для узкого фантома ($a=2$) вариация концентрации около источников не превышает $\pm 5\%$. Она падает до -15% при рассмотрении глубоко внутри Ω при том, что распределение стабильно. Более того, легко видеть, что влияние симметричности точки наблюдения противоположно по сравнению со случаем задачи (2.19). Точки

максимально близкие к ξ_i имеют практически нулевую разницу между величинами, посчитанными разными методами. В противоположность этому центральные плоскости показывают наибольшее отклонение между величинами. Если фантом относительно большой ($a=10$) различия ДПСИ/МКЭ зависят от времени. После изначальной флуктуации различие между двумя методами стремится к величине на уровне 7%. Таким образом использование постановки задачи (2.20) можно рассматривать как более унифицированное и стабильное.

Таким образом, на основании проведенной валидации метода ДПСИ по МКЭ можно заключить, что в наиболее точно совпадающих с физическими постановками задач областях фантома уровень соответствия между методами достигает 93% и воздействие на этот уровень оказывает геометрический параметр, описывающий взаимное расположение источников химического соединения относительно области валидации.

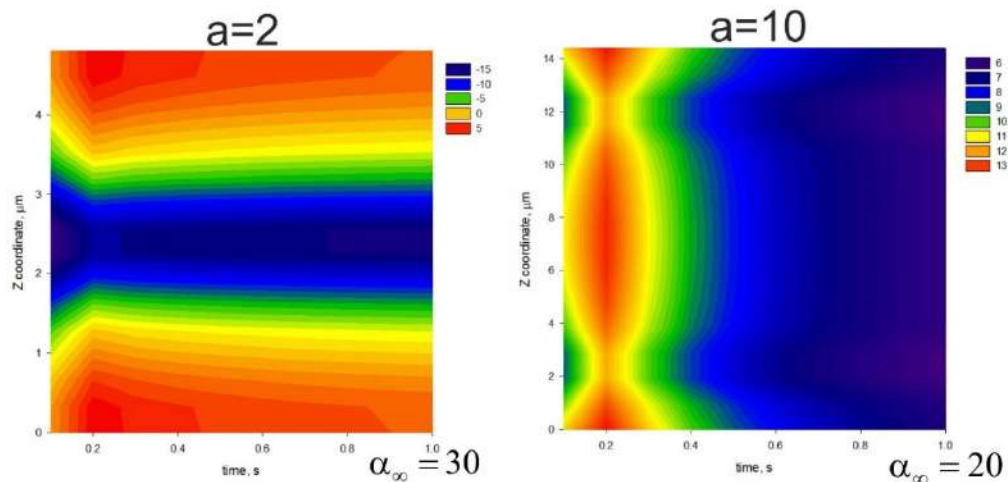


Рисунок 16. Пространственно-временные распределения разницы ДПСИ/МКЭ для краевой задачи (2.20). Различие вычислялось как значение $100 \cdot (\text{ДПСИ} - \text{МКЭ}) / \text{МКЭ}$.

Положение удаленной границы с нулевым условием играет важную роль только при относительно больших взаимных расстояниях источников.

Рассмотренный в данной главе метод оценки нестационарных градиентов концентрации химических соединений в фантомах биологических объектов может быть инкорпорирован в качестве опционного дополнения к программному обеспечению, обслуживающему медицинское исследовательское оборудование, в

частности проводящее компьютерную томографию. В то же время областью его применимости можно считать случаи сложных биологических систем разветвленной структуры, например большие участки кровеносной системы, для которых построение 3D фантома и проведение численного моделирования по МКЭ может представлять некоторое затруднение. В целом в условиях ограниченных возможностей детализированной цифровой реконструкции биологического объекта эвристические методы оказываются эффективным инструментом оценки распределения концентрации метаболитов.

Представленные в данной Главе общие подходы формируют базу для принципов последующего моделирования распределений концентраций метаболитов. Метод ДПСИ позволяет проводить это моделирование в сложном и гетерогенном объекте с пространством активной среды в кусочно-гетерогенном представлении. Несмотря на то, что весь вид цифрового фантома изначально для такого подхода не нужен, тем не менее для представления финального распределения необходимо накладывать пространственное ограничение на значения $X(\vec{r}, t)$. Для более сложных численных решений необходимо подробно разрабатывать методы создания цифрового фантома гетерогенного биологического объекта. Данному вопросу посвящена следующая Глава.

Глава 3. Алгоритмы создания трехмерного структурно-функционального фантома гетерогенного биологического объекта²

Приступая к описанию алгоритмов создания цифровых фантомов биологических объектов необходимо прежде всего обратить внимание на локализацию и соотношение процессов, влияющих на формирование градиентов химических соединений. В понимании этих особенностей лежит ключ к построению объекта, имитирующего реальный биологически прототип. В определенных ситуациях

² При подготовке данной главы диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:
Список на стр 339-343: [19], [22], [26], [28-30], [33-35], [37].

именно локализация процессов в пространстве оказывает большее воздействие на окончательное распределение концентраций химических соединений. Диффузионные и конвекционные слагаемые в уравнениях диффузии могут уступать метаболическим потокам, превращающим химическое соединение внутри клеток и в то же время локализация процессов в компартментах может в значительной степени определить вид окончательного распределения. 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 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. Несложность в данном случае означает в достаточной степени выделенную пространственную упорядоченность и симметричность больших форм в составе биологического объекта. Одним из

наиболее выразительных примеров подобных объектов является участок кровеносных сосудов. Описанию структурно-функциональных фантомов подобных структур посвящен следующий раздел Главы.

3.1. Описание локального участка кровеносного сосуда различного диаметра в составе окружающей его ткани

Среди множества вариантов биологических объектов, доступных для рассмотрения, без сомнения одним из самых простых в отношении геометрической структуры является ограниченная область кровеносного сосуда, окруженная тканью. В качестве примера будем рассматривать участок артерии/капилляра. Анатомически строение данного типа сосудов хорошо известно. Кровеносное русло окружается слоем эндотелиальных клеток, поверх которых расположена базальная мембрана, а далее, в случае артерий, клетки гладкомышечной стенки [173]. В медицинских исследованиях данные структуры принято обозначать латинскими названиями оболочек: *Tunica intima*, *Tunica media*, *Tunica adventitia* (Рисунок 17).

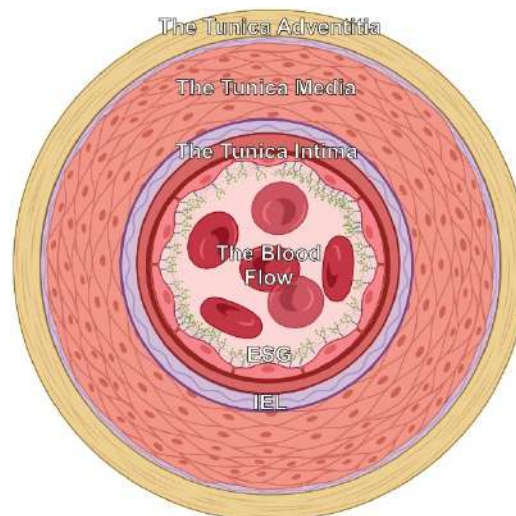


Рисунок 17. Структура артерии в поперечном срезе [174]. Центральная часть кровотока (the blood flow) окружена эндотелиальными клетками, внутренняя поверхность которых выстлана гликокаликсом (ESG). Внешняя поверхность *Tunica intima* покрывается внутренней эластической мембраной (IEL).

Рассматриваемый в данном случае объект представляет собой короткий отрезок длиной L_{vessel} малой по калибру артерии радиуса R_0 . Данный выбор обусловлен несколькими факторами. Прежде всего диаметр кровеносного сосуда должен быть больше характерных размеров капилляров [175], у которых будет несколько иная, более упрощенная структура и, с другой стороны, диаметр должен быть меньше сосудов для которых описана структура тонких периферических сосудов в области Tunica Adventitia, так называемые Vasa Vasorum [176]. Длина рассматриваемого отрезка должна выбираться таким образом, чтобы избежать попадания точки бифуркации сосуда в область моделирования [177]. Фантом рассматриваемого объекта представляет собой совокупность вложенных друг в друга трубок, окружающих центральный цилиндр, который ассоциируется с кровеносным потоком в люмине сосуда (Ω_{BF}). Закрывающая его с внешней стороны трубка соответствует гликокаликсу (Ω_{ESG}). Затем следует последовательность доменов в форме трубок имитирующих эндотелий (Ω_{EN}), базальную мембрану (Ω_{BL}), оставшуюся часть Tunica Intima (Ω_{rsTI}), внутреннюю эластическую мембрану (Ω_{IEL}), Tunica media (Ω_{TM}) и Tunica Adventitia (Ω_{TA}) (Рисунок 18). Для создания указанных доменов выбирается совокупность цилиндров, имеющих одну и ту же центральную ось и помещенных одинаково относительно начала координат.

Для создания доменов 3D фантома использовался геометрический модуль COMSOL Multiphysics. Для получения вышеупомянутых доменов Булева операция вычитания применялась к системе охватывающих и вложенных цилиндров.

$$\Omega_{domain} = \Omega_{cylinder}^{covering} \setminus \Omega_{cylinder}^{inserted} \quad (3.1)$$

При этом каждый домен имеет фиксированную толщину (h_{index} , см. Таблицу 3), соответствующую разнице между радиусами цилиндров.

Поскольку внутренняя эластическая мембрана формирует внешний диффузионный барьер в Tunica intima [178], обеспечивая проникновение метаболитов через систему пор (явление *фенестрации*) [179], то моделирование в явном виде подобных структур является важнейшим элементом построения

фантома. Число пор (или степень фенестрации IEL) может варьироваться [180], в частности, при нормальном постнатальном развитии [181] или хроническом увеличении кровотока [182]. Моделирование структур пор в явном виде важно поскольку диффузионные свойства пор не совпадают с свойствами основного тела IEL. Как уже отмечалось, предполагается, что проницаемость IEL очень низкая, в то время как способность соединений проникать через поры характеризуется тем же коэффициентом диффузии, что и другие области фантома.

Поры в домене IEL создавались путем применения Булевой операции вычитания между $\Omega_{IEL}^{Initial}$ и Ω_{pores}

$$\Omega_{IEL} = \Omega_{IEL}^{Initial} \setminus \Omega_{pores}; \quad \Omega_{pores} = \left\{ \Omega_{pore}^i \right\}_{i=1}^N \quad (3.2)$$

где Ω_{pore}^i - цилиндр с диаметром d_{pore} и осью, расположенной в направлении ортогональном центральной оси $\Omega_{IEL}^{Initial}$. Наименьшее расстояние между порами задавалось параметром L_{p-p} .

Таблица 3. Набор геометрических параметров, используемых для создания 3D фантома отрезка артерии

Геометрический параметр	Величина (мкм)	Ссылка и комментарии
L_{vessel}	100	[177] ¹
R_0	40	[177] ²
h_{wall}	51.3	[183] ³
h_{ESG}	1	[184, 185]
h_{EN}	1	[186]
h_{TI}	10.39	[187, 188] ⁴
h_{IEL}	1.38	[181]
h_{TM}	40.78	[187, 188]
h_{TA}	24.79	[187, 188]
d_{pore}	2.8	[179]
L_{p-p}	5.6	[179]

¹Длина была выбрана для того, чтобы избежать структурных особенностей кровеносного сосуда. ²Радиус соответствует размеру малой артерии. ³Толщина сосудистой стенки рассчитывалась на основании следующего соотношения [183]:

$h_{wall} / R_0 = a \cdot \exp(b \cdot R_0) + c \cdot \exp(d \cdot R_0)$ где $a = 0.2802$, $b = -5.053$ 1/см, $c = 0.1324$, $d = -0.1114$ 1/см.

⁴Толщина для различных слоев была рассчитана на основании экспериментальных данных.

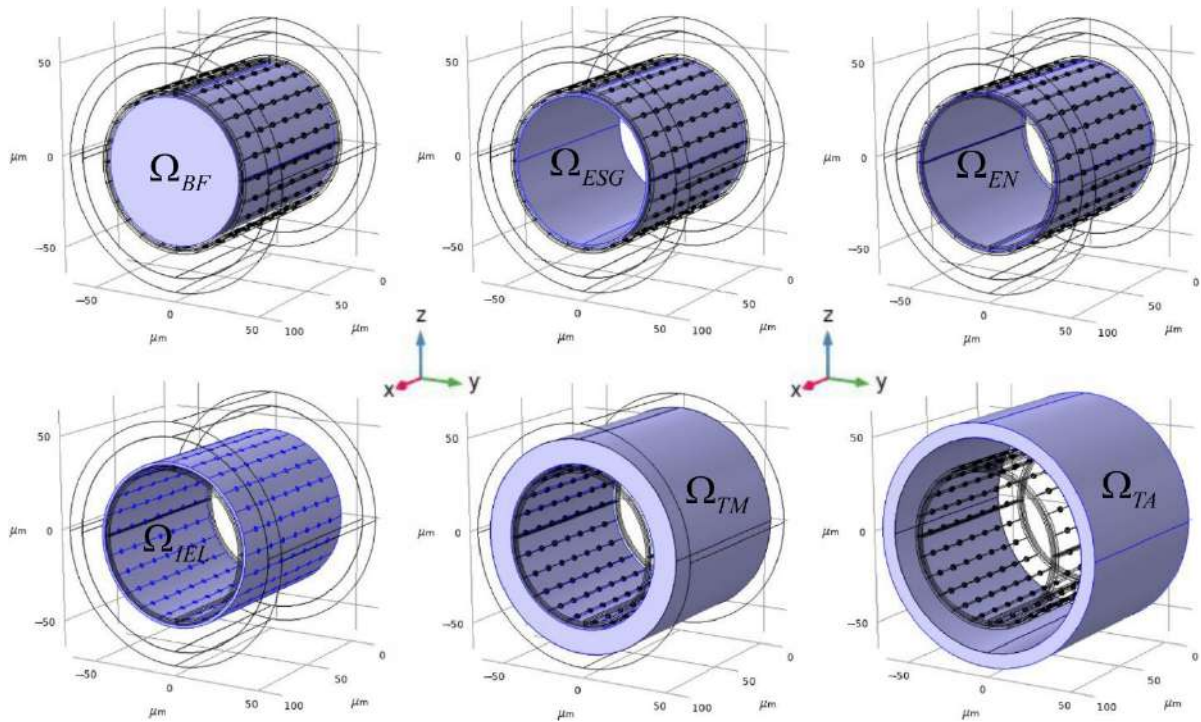


Рисунок 18. Трехмерный фантом отрезка малой артерии. Представленные геометрические формы указывают на анатомические структуры кровеносного сосуда, показанные последовательно одна за другой. В соответствии с окончательной процедурой Form Union, указанные цилиндры сформируют полнотелые домены со структурой трубок. Представленный 3D цифровой фантом соответствует артерии с диаметром 80 мкм и случаю высокой фенестрации IEL [174].

Для того, чтобы оценить различия в степени фенестрации IEL были созданы два варианта размещения пор. Первый вариант, ассоциированный с низкой фенестрацией IEL, был реализован через систему из трех симметричных колец, состоящих из пор, пронизывающих внутреннюю эластическую мембрану ортогонально оси домена $\Omega_{IEL}^{Initial}$. Вариант, описывающий высокую фенестрацию IEL соответствует системе из семи аналогичных колец (Рисунок 19).

Все продольные границы доменов ($\partial\Omega_{BF}^L, \partial\Omega_{ESG/EN/BL/rsTI/IEL/TM}^{L_{in/out}}, \partial\Omega_{TA}^{L_{in}}$) образуют внутренние поверхности в фантоме. В случае конвекционной реакции-диффузии на них не будут определяться граничные условия при моделировании в рамках одного расчетного модуля.

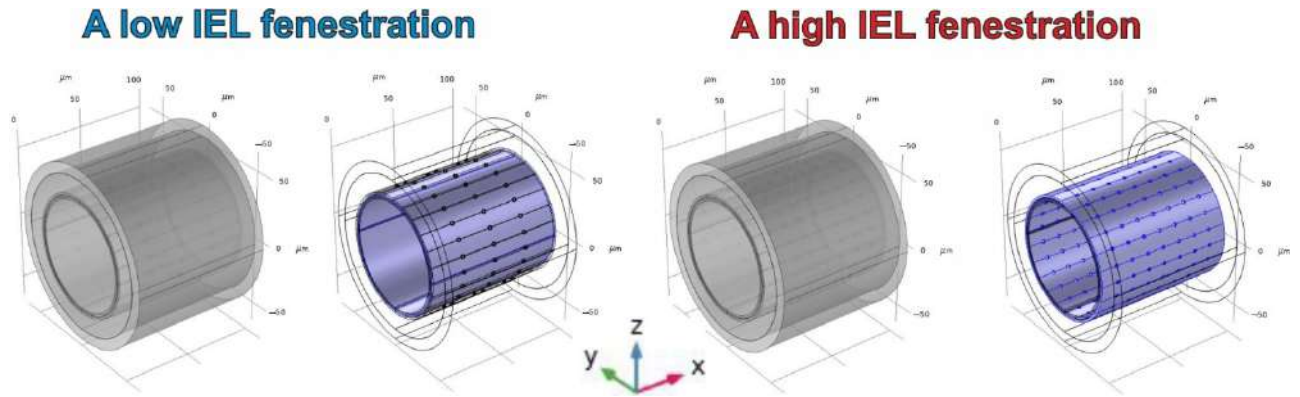


Рисунок 19. Различные случаи фенестрации внутренней эластической мембраны (IEL). Представленные случаи соответствуют построенным моделям для условий низкой фенестрации (A low IEL fenestration) и высокой фенестрации (A high IEL fenestration) [174].

Исключением является лишь внешняя граница Tunica adventitia ($\partial\Omega_{TA}^{L_{out}}$), поскольку эта поверхность является частью внешней границы фантома ($\partial\Omega$). Следует отметить, что в случае расчета поля скоростей для конвекции, на продольных поверхностях доменов будут задаваться граничные условия, поскольку будет явное существенное разделение областей конвекции, обусловленной кровотоком и динамикой течения интерстициальной жидкости. Поверхности доменов, на которых задаются граничные условия при поиске поля скоростей конвекции в фантоме представлены на Рисунке 20. На торцевых поверхностях доменов ($\partial\Omega_{BF/ESG/EN/BL/rsTI/IEL/TM/TA}^{S_{in/out}}$) будут задаваться граничные условия как для диффузии, так и для конвекции.

Необходимо отметить, что при создании фантомов домены не всегда соответствуют только крупным структурам, а иногда требуется разбиение на отдельные части соответствующие исходным анатомическим структурам. Например, для рассматриваемого фантома Tunica intima состоит из нескольких структур, которые рассматриваются отдельно: эндотелий, базальная мембрана и IEL образуют отдельные области.

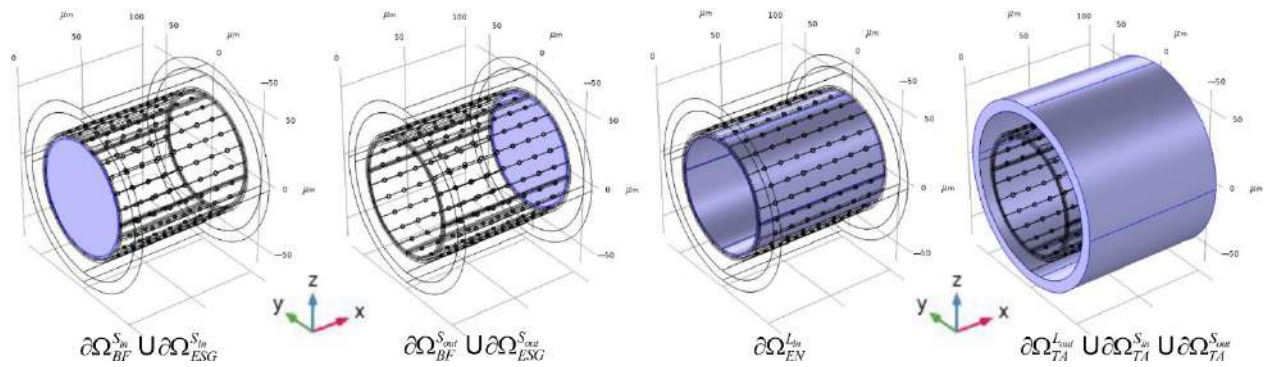


Рисунок 20. Поверхности, на которых задаются граничные условия при поиске поля скоростей конвекции в рассматриваемом фантоме. Торцевые поверхности Ω_{BF} и Ω_{ESG} (слева) необходимы для определения граничных условий конвекции в кровотоке, а продольная внутренняя поверхность Ω_{EN} и торцевые и внешняя продольная поверхности Ω_{TA} (справа) необходимы для указания условий конвекции в интерстициальном пространстве.

При этом экспериментально измеренный размер Tunica intima больше, чем сумма толщин упомянутых доменов, что определяет необходимость формирования дополнительного домена Ω_{rsTI} . Рассмотренный пример соответствует 3D цифровому фантому артерии диаметром 80 мкм. Геометрические параметры конечных полученных доменов были валидированы в геометрическом модуле COMSOL Multiphysics с точностью 0,04%. Значения объемов и площадей поверхностей, применяемые для дальнейшего моделирования, представлены в Таблице 4. Они могут использоваться для перекалибровки потоков и корректировки модели с учетом возможных различных геометрических размеров фантома.

Таблица 4. Размеры доменов входящих в 3D цифровой фантом отрезка малой артерии диаметром 80 мкм. Величины получены с использованием Geometry Module of COMSOL Multiphysics ver. 5.5 [174].

Структуры	Величины	Домены и Поверхности
Кровоток		
Объем	477630,0 мкм ³	Ω_{BF}
Площадь поверхности	34054,0 мкм ²	$\partial\Omega_{BF}^L \cup \partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{BF}^{S_{out}}$
Гликокаликс		
Объем	24821,0 мкм ³	Ω_{ESG}
Площадь поверхности	50128,0 мкм ²	$\partial\Omega_{ESG}^{L_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}}$
Эндотелий		

Объем	25437,0 мкм ³	Ω_{EN}
Площадь поверхности	51397,0 мкм ²	$\partial\Omega_{EN}^{L_{in}} \cup \partial\Omega_{EN}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{EN}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{EN}^{S_{out}}$
Внутренняя эластическая мембрана		
Объем	36920,0 мкм ³	Ω_{IEL}
Площадь поверхности	52717,0 мкм ²	$\partial\Omega_{IEL}^{L_{in}} \cup \partial\Omega_{IEL}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{IEL}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{IEL}^{S_{out}}$
Поры (низкая IEL фенестрация)		
Объем	557,19 мкм ³	Ω_{pores}^1
Площадь поверхности	1539 мкм ²	$\partial\Omega_{pores}^L \cup \partial\Omega_{pores}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{pores}^{S_{out}}$
Поры (высокая IEL фенестрация)		
Объем	1300,1 мкм ³	Обозначения те же, что и в случае низкое IEL фенестрации
Площадь поверхности	3591,1 мкм ²	
Tunica media		
Объем	405440,0 мкм ³	Ω_{TM}
Площадь поверхности	70644,0 мкм ²	$\partial\Omega_{TM}^{L_{in}} \cup \partial\Omega_{TM}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{TM}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{TM}^{S_{out}}$
Tunica adventitia		
Объем	296200,0 мкм ³	Ω_{TA}
Площадь поверхности	81648,0 мкм ²	$\partial\Omega_{TA}^{L_{in}} \cup \partial\Omega_{TA}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{out}}$

¹ Обозначение указывает на общий набор доменов, соответствующих всем порам, проходящим через внутреннюю эластическую мембрану. Можно получить параметры для каждой отдельной поры, однако в данном случае это не сделано, поскольку полученный фантом обладает свойствами симметрии.

Предложенный алгоритм построения отрезка сосуда может быть применен к различным анатомическим структурам кровеносной системы. С точки зрения рассмотрения и теоретического анализа пространственно-временных градиентов концентрации метаболитов наибольший интерес представляет построение фантома отрезка капилляра. Именно на уровне капилляров происходит диффузия из кровеносного русла в окружающие ткани. В этом заключается определенный парадокс живой системы: события изменения гемодинамики реализуются в крупных и средних артериях, а непосредственное воздействие на приток метаболитов к ткани проявляется в капиллярном русле, которое формируется на более высоких уровнях бифуркации [189]. Тем не менее и в случае капилляров будет наблюдаться разделение на области с различным уровнем конвекции.

Анатомически капилляр имеет более простую структуру по сравнению с описанной ранее. В этом случае отсутствует гладкомышечная стенка и можно сказать, что сосуд включает в себя кровеносное русло, слой эндотелия и базальную мембрану. Данная структура сразу окружена тканью, в которой проходит капилляр.

Построение 3D цифрового фантома в работе осуществляется на примере нейроваскулярной единицы [190]. Ключевой особенностью данной структуры является наличие физического барьера для проникновения химических соединений, сформированных плотными контактами между эндотелиальными клетками получившего название гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [191]. При этом перициты, отростки астроцитов и компоненты внеклеточной матрикса (ЕСМ) также включены в ГЭБ как структурные компоненты [192]. Эти барьеры, конечно, будут представлять проблемы для доставки питательных веществ, необходимых для нормального роста мозга, метаболизма и его функции [193]. Принцип построения цифрового фантома для отрезка капилляра полностью совпадает с описанным уже ранее в данном разделе. Основные элементы 3D фантома представлены на Рисунке 21. Необходимо отметить, что в данном случае исследователь впервые сталкивается с проблемой выбора ограничения геометрической области пространства диффузии и формирования границы фантома. В самом деле, в предыдущем случае артерии малого диаметра внешняя граница фантома определялась размерами *Tunica Adventitia*. При таких условиях уже возможно моделирование распределения концентрации метаболита поскольку подразумевается, что его распространение будет происходить в гладкомышечном слое.

В случае капилляра важнейшим аспектом является учет уже окружающей ткани органов вокруг сосуда и возникает закономерный вопрос, каким образом ограничить размеры области рассмотрения. Экспериментально доказано, что в паренхиме мозга ни одна из областей ткани не расположена от кровеносного сосуда далее чем на 25 μm [194].

Существует несколько возможных решений данного вопроса, однако с учетом симметричности рассматриваемой системы оптимальным и наиболее просто реализуемым подходом является разделение поверхностей $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$ на области отростка астроцита и области свободной диффузии.

$$\partial\Omega_{II}^{H^{inner}} = \left(\bigcup_i \partial\Omega_{II}^{(H^{inner}_{end-feet})_i} \right) \cup \left(\bigcup_j \partial\Omega_{II}^{(H^{inner}_{free})_j} \right) \quad (3.3)$$

При этом как области относящиеся к астроцитам, так и области, относящиеся к свободной диффузии, реализуются в виде кольцевых замкнутых полосок различной ширины. В зависимости от ширины рассматриваемой полоски области, которые обеспечивают свободную диффузию в паренхиму будут варьироваться. Это обеспечивает возможность проникновения глюкозы в рассматриваемом примере нейроваскулярной единицы с формированием различной амплитуды градиента. Несколько примеров реализации подобного подхода представлены на Рисунке 22. Все объемные параметры 3D фантома одинаковы, и различия относятся лишь к областям внутренней поверхности $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$. При рассматриваемом подходе построения фантома предполагается, что домен Ω_{II} будет описываться с помощью подхода диффузии в пористой среде. Это необходимо для того, чтобы учесть сложную детализацию структуры паренхимы. В целом возможен подход, при котором учитывается полная структура ткани, однако он потребует включения доменов соответствующих различным типам клеток. Данная детализация имеет смысл при рассмотрении локальной области нейроваскулярной единицы и будет неоправданно усложнять моделирование при условии рассмотрения более сложной структуры, включающей несколько кровеносных сосудов.

Граничные условия для конвекции и реакции-диффузии будут задаваться аналогично тому, как это уже было указано в случае фантома отрезка малой артерии. Необходимо обратить внимание, что в случае анализа распределений концентраций метаболита, соответствующего химическому соединению А Рисунка

59, поверхности $\partial\Omega_{EN}^{H^{inner}}$, $\partial\Omega_{EN}^{H^{outer}}$, $\bigcup_i \partial\Omega_{II}^{(H^{inner}_{end-feet})_i}$ будут иметь заданную функцию

разрыва потока при моделировании всех доменов в одном физическом модуле численного решателя, либо специфические граничные условия при использовании нескольких модулей для моделирования распределений отдельно в нескольких доменах.

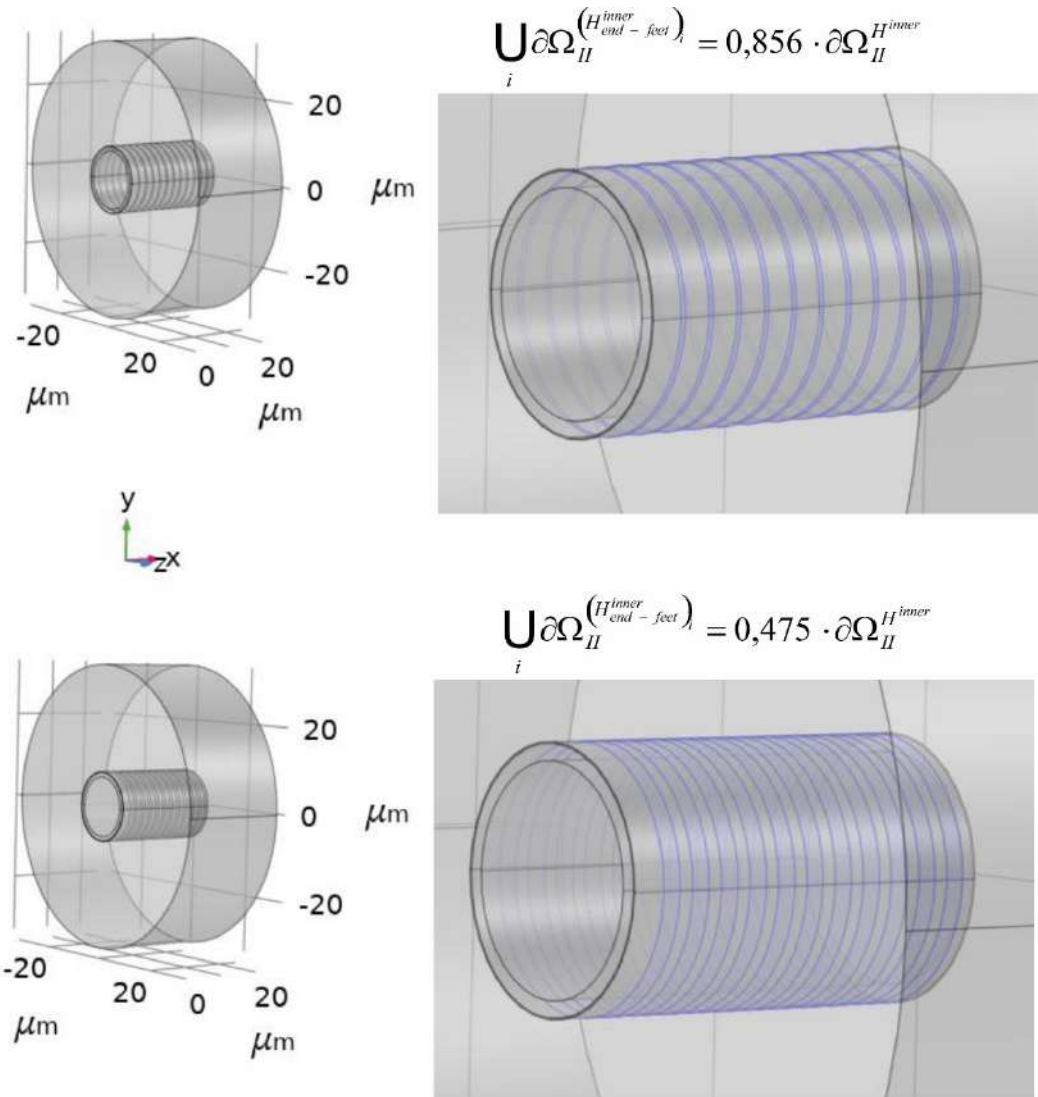


Рисунок 22. Формирование области контакта астроцитов и базальной мембраны в 3D фантоме нейроваскулярной единицы. Слева представлены увеличенные изображения области контакта, на которых голубым цветом выделены области $\bigcup_j \partial\Omega_{II}^{(H_{free}^{inner})}$. При этом контакт астроцитов закрывает 85,6% (верхняя часть) и 47,5% (нижняя часть) от $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$ соответственно.

Значения объемов и площадей поверхностей, применяемые для дальнейшего моделирования рассматриваемого фантома нейроваскулярной единицы, представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Размеры доменов входящих в 3D цифровой фантом отрезка капилляра диаметром 14 мкм в нейроваскулярной единице. Величины получены с использованием Geometry Module of COMSOL Multiphysics ver. 5.5.

Структуры	Величины	Домены и Поверхности
Кровоток		
Объем	3844,1 мкм ³	Ω_I
Площадь поверхности	1406,8 мкм ²	$\partial\Omega_I^H \cup \partial\Omega_I^{S'} \cup \partial\Omega_I^{S''}$
Эндотелий		
Объем	1177,3 мкм ³	Ω_E
Площадь поверхности	2449,7 мкм ²	$\partial\Omega_E^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_E^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_E^{S'} \cup \partial\Omega_E^{S''}$
Базальная мембрана		
Объем	126,32 мкм ³	Ω_{BL}
Площадь поверхности	2538,4 мкм ²	$\partial\Omega_{BL}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{BL}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{BL}^{S'} \cup \partial\Omega_{BL}^{S''}$
Область паренхимы (клетки и межклеточное пространство)		
Объем	80879,0 мкм ³	Ω_{II}^1
Площадь поверхности	12941,0 мкм ²	$\partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{II}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{II}^{S'} \cup \partial\Omega_{II}^{S''}$

¹ Данный домен содержит различные структуры, включающие нейроны, астроциты и другие элементы глии, а также межклеточное пространство и элементы внеклеточного матрикса.

Рассмотренные в данном разделе фантомы биологических объектов представляют собой один из наиболее простых вариантов построения цифрового образа на основе выбранного прототипа. В данном случае геометрическая симметричность и относительная структурированность делает возможным использование простых примитивов как основы для создания полнотелых доменов для последующего численного моделирования. Следующий шаг в создании структурированного фантома опирающегося на простую геометрию отдельного элемента состоит в построении сети кровеносных сосудов в отдельном участке органа или в целом органе. Данному вопросу будет посвящен следующий раздел данной Главы.

3.2. Создание разветвленной сети кровеносных сосудов в отдельном органе

Моделирование кровеносной системы представляет собой задачу, привлекающую внимание исследователей уже многие десятилетия. В этом вопросе существует целый ряд подходов, позволяющих формировать деревья сосудов в соответствии с определенными правилами. Во многом выбор алгоритма построения фантома зависит от степени детализации и количества учитываемых сосудов.

Одним из наиболее разработанных примеров является создание 3D цифрового фантома кровеносной системы мозга крысы. В данном случае пошаговый алгоритм построения васкулярной сети предполагает на начальном этапе локализацию базовой структуры комплекса сосудов. Этот комплекс включал в себя каротидные артерии в месте соединения их с базилярной артерией, саму базилярную артерию и межполушарную артерию (Рисунок 23 (А)). Диаметр сонной артерии, самой крупной из тех, что оценивались в модели, составляет 5 mm. Это отражено путем наложения трехмерной метки X-Y-Z, каждая грань которой составляет 5 mm. При этом вначале была построена лишь правая половина объекта, левая половина была получена симметричным относительно плоскости OZY отображением правой с дальнейшим плавным сопряжением (blending) двух половин. Подобный прием применялся для всех частей модели, имеющих зеркальную симметрию (поверхность мозга, мозжечковые сосуды и сосуды, отходящие от межполушарной артерии) с целью избегания межполушарной асимметрии в конечной модели.

На следующем этапе были построены сосуды мозжечка и четыре пары артерий, отходящих от межполушарной артерии. Таким образом, сосудистая сеть была ограничена основными артериями (сонная и основная артерии мозга) и случайно сформированными мозжечковой и вторичными (задняя, средняя и передняя) мозговыми артериями (Рисунок 23 (Б)).

Далее были заданы контуры поперечных сечений мозгового вещества, по которым была реконструирована форма части головного мозга. Затем к полученным доменам модели было добавлено цифровое представление тканей

мозжечка [202]. Результаты создания фантома мозга крысы, включающего базовые структуры артериального дерева представлены на Рисунке 24.

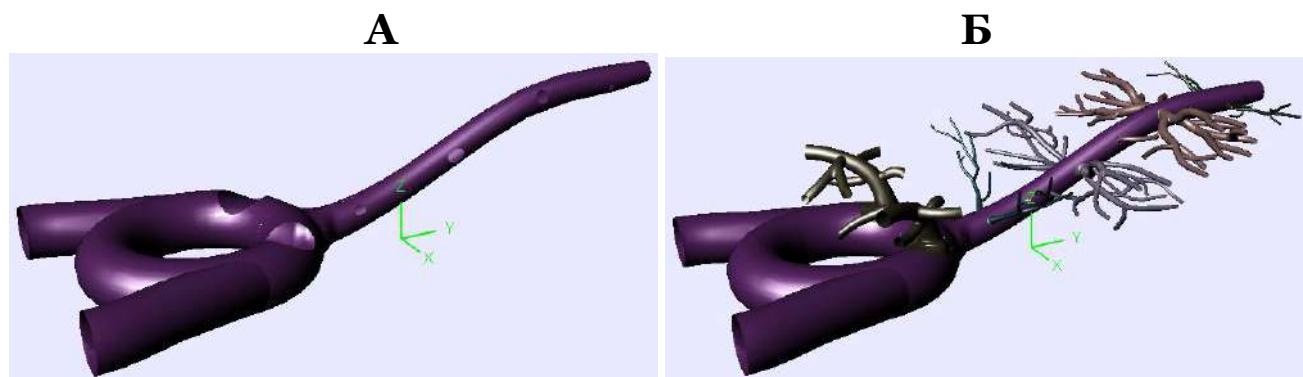


Рисунок 23. Компьютерное моделирование кровеносной системы в мозге крыс [202]. (А) Базиллярная артерия с входящими в нее каротидными артериями и выходящей межполушарной. Данный комплекс является основой всей структурной модели. Сосуды, представленные на данном рисунке, далее рассматриваются как магистральные. (Б) Модель части кровеносной системы мозга крысы.

Данный подход позволяет получить 3D цифровой фантом рассматриваемого органа с учетом структуры кровеносной системы в нем. В дальнейшем он успешно был применен при компьютерном моделировании печени лабораторных животных [203].

Несмотря на то, что структуры цифровых доменов, соответствующих отдельным участкам мозга, вполне можно аппроксимировать геометрическими формами, упомянутыми выше, сама структура сосудистой сети требует существенной проработки. Причина этого состоит в том, что для рассмотрения градиентов концентрации какого-либо химического соединения необходимо подняться по уровням бифуркаций дерева сосудов вплоть до капилляров, поскольку именно с этого уровня начинается диффузия большинства метаболитов в ткань.

Для этих целей необходимо воспользоваться законами построения кровеносной сети, которые определяют ее формирование как в отношении размеров сосудов, так и в отношении направления их ветвления.

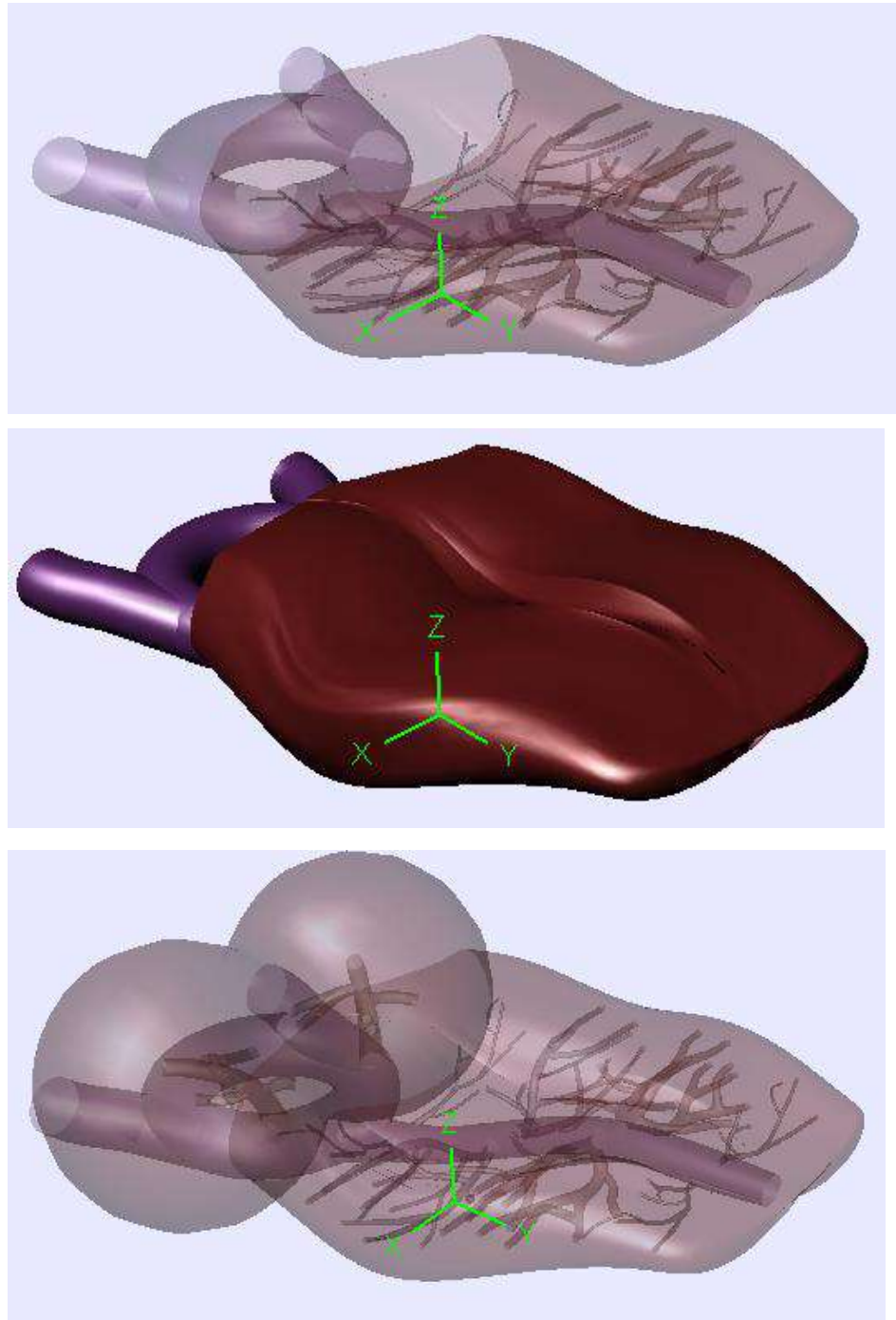


Рисунок 24. Результат реконструкции поверхности мозгового вещества по поперечным сечениям [202]. Изображения представлены в аксонометрической проекции: вверху – изображение полупрозрачной поверхности мозга без мозжечков с сосудами внутри, внизу – изображение самой мозговой поверхности.

В случае рассмотрения артериальной сети от уровня базовых структур до артериол и пред-капиллярного уровня взаимосвязь между радиусом материнской ветви и радиусами дочерних ветвей в точке ветвления (в физиологии и медицине используется термин *бифуркация*) устанавливается известным законом Мюррея (C.D. Murray) [204]:

$$R_i^\gamma = R_{2i+1}^\gamma + R_{2i+2}^\gamma \quad (3.4)$$

где $R_{i,2i+1,2i+2}$ радиусы соответствующих ветвей, γ - показатель степени, принимающий значения от 2 до 3 [205]. При этом ограничения накладываются не только на радиусы сосудов, но и на угол отклонения оси дочерних ветвей от материнских и на уменьшение длины отрезка сосудов дочерних ветвей:

$$\begin{aligned} L_{2i+1,2i+2} &= \lambda L_i \\ \theta_{2i+1} &= \arccos \left(\frac{R_{2i+1}^2}{2} + \frac{R_{2i+1}^{-2}}{2} \left(1 - \left(1 - R_{2i+1}^\gamma \right)^{\frac{4}{\gamma}} \right) \right) \\ \theta_{2i+2} &= \arccos \left(\frac{R_{2i+2}^2}{2} + \frac{R_{2i+2}^{-2}}{2} \left(1 - \left(1 - R_{2i+2}^\gamma \right)^{\frac{4}{\gamma}} \right) \right) \end{aligned} \quad (3.5)$$

В работах В.С. Копыловой доказано, что для построения артериальной сети, валидированной по физическим параметрам, необходимые значения параметров построения модели должны соответствовать $\gamma = 3,0$ $\lambda = 0,9$ [204, 206, 207]. На основе подобного подхода с использованием (3.4-5) возможно построение любого выделенного участка артериальной сети с заданным уровнем бифуркаций, один из примеров которого представлен на Рисунке 25. Используемый алгоритм имеет определенные преимущества. В частности, поскольку все элементы сосудов представлены в явном виде, то возможно рассмотрение отдельной части системы (показано салатовым цветом на Рисунке 25, справа) с заданием особых свойств данного участка.

Представленная структура деревьев может быть использована для расчетов части конвекционного поля в соответствии с уравнением Навье-Стокса (1.30). В то же время для построения полного фантома необходимо дополнительное описание окружающих сосудах тканей и ограничение области, формирующие геометрию и свойства доменов, входящих в Λ . Фактически структура сосудистого дерева, представленная на Рисунке 25 должна сопровождаться элементами, описывающими анатомические структуры, рассмотренные в Разделе 3.3.

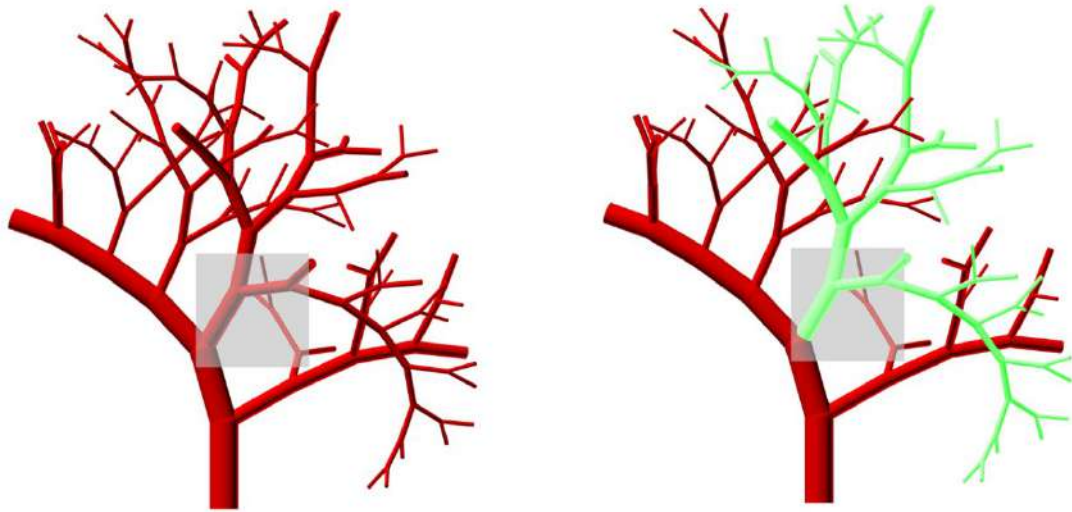


Рисунок 25. Модель участка артериальной сети, построенной внутри параллелепипеда размером $1029 \times 1102 \times 635 \text{ }\mu\text{m}$. Ось Z направлена перпендикулярно плоскости рисунка на наблюдателя с нулевым уровнем у нижней плоскости. В рассматриваемом примере артериолы имеют максимальный и минимальным диаметр $50 \text{ }\mu\text{m}$ и $6 \text{ }\mu\text{m}$, соответственно. Выделенная серым цветом локальная область наблюдения представляет собой параллелепипед $200 \times 200 \times 635 \text{ }\mu\text{m}$. (адаптировано по [208])

При переходе к капиллярному руслу эта структура будет меняться. Поэтому создание развернутого фантома внутри области ткани – весьма сложная задача. Примером реализации самой простой разветвленной структуры может служить 3D цифровой фантом единичной бифуркации на уровне капилляра. Результат построения подобной структуры для симметричной и асимметричной бифуркации представлен на Рисунке 26. В качестве материнской ветви использовалась структура капилляра, применявшаяся ранее для создания фантома отрезка сосуда в нейроваскулярной единице и сформированная на основе параметров, представленных в Таблице 5. К созданной структуре добавлен домен гликокаликса с толщиной $h_{ESG} = 1 \text{ мкм}$.

Геометрические параметры бифуркаций капилляров, рассчитанные по формулам (3.4-5) представлены в Таблице 7. Формирование базового домена кровотока осуществлялось с использования Булевой операции объединения, примененной к трем цилиндрам и одному шару с центром в точке бифуркации центральных осей. Домен, соответствующий пространству паренхимы мозга аппроксимирован шаром радиусом $R = 25 \text{ }\mu\text{m}$ с центром в точке $(25 \text{ мкм}, 0, 0)$.

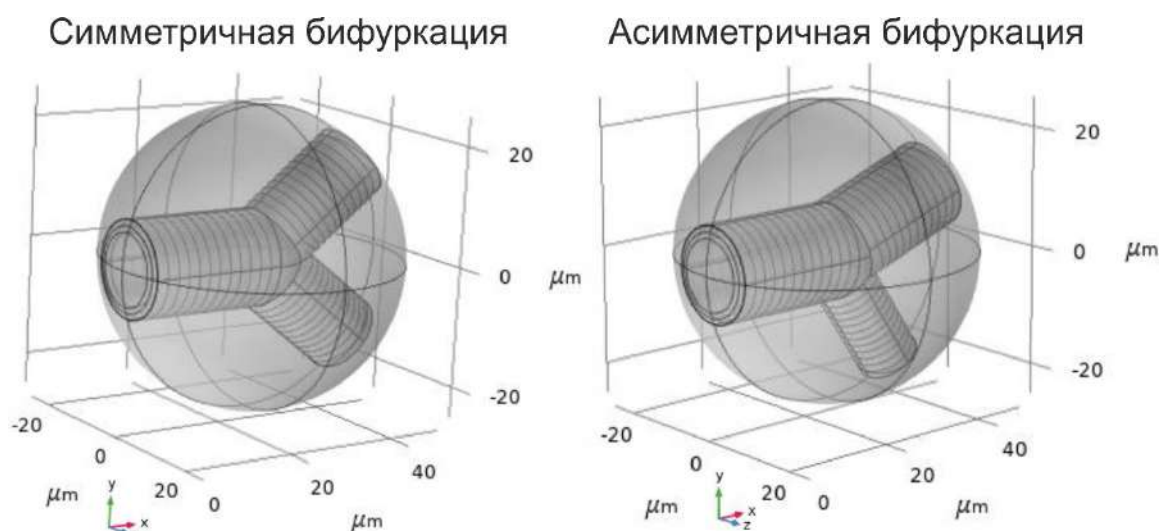


Рисунок 26. Цифровые 3D фантомы единичных бифуркаций в составе нейроваскулярной единицы.

Локализация контактов астроцитов с базальной ламиной (end-feet) смоделирована путем разделения поверхности $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \equiv \partial\Omega_{BL}^{H^{outer}}$ замкнутыми кольцевыми линиями, проведенными по поверхности и лежащих на плоскости, ортогональной осям ветвей капилляров (Рисунок 26). В силу пересечения упомянутых линий с коллинеарными направляющими поверхностями исходных цилиндров полученные области на поверхности могут быть выбраны для соответствия поверхности мембран астроцитов без формирования замкнутых поверхностей.

Таблица 7. Набор геометрических параметров, используемых для создания 3D фантома симметричной и асимметричной бифуркации капилляра

Геометрический параметр	Величина	Ссылка и комментарии
$R_{1,2}^{symm}$	5,5559 мкм	[205]
$\theta_{1,2}^{symm}$	0,65393 рад	[205]
R_1^{asymm}	6,5 мкм	[205]
R_2^{asymm}	4,0891 мкм	[205]
θ_1^{asymm}	0,33783 рад	[205]
θ_2^{asymm}	0.99262 рад	[205]

Как и в предыдущем случае полученные домены фантома имеют четко локализованную геометрическую структуру и выделенную ориентацию. Численные характеристики доменов представлены в Таблице 8 и 9. Легко видеть, что несмотря на значительные различия в геометрии бифуркации объемные параметры доменов практически одинаковые. Например, разница между Ω_{II}^{symm} и Ω_{II}^{asymm} составляет всего 0,3%.

Таблица 8. Размеры доменов входящих в 3D цифровой фантом **симметричной бифуркации** капилляра с диаметром материнской ветви 14 мкм в нейроваскулярной единице. Величины получены с использованием Geometry Module of COMSOL Multiphysics ver. 5.5.

Структуры	Величины	Домены и Поверхности
Кровоток		
Объем	5805,6 мкм ³	Ω_I
Площадь поверхности	2404,3 мкм ²	$\partial\Omega_I^H \cup \partial\Omega_I^{S'} \cup \partial\Omega_I^{S''}$
Гликокаликс		
Объем	2332,8 мкм ³	Ω_{ESG}
Площадь поверхности	4774,5 мкм ²	$\partial\Omega_{ESG}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S'} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S''}$
Эндотелий		
Объем	2672,5 мкм ³	Ω_E
Площадь поверхности	5468,0 мкм ²	$\partial\Omega_E^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_E^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_E^{S'} \cup \partial\Omega_E^{S''}$
Базальная мембрана		
Объем	289,04 мкм ³	Ω_{BL}
Площадь поверхности	5706,1 мкм ²	$\partial\Omega_{BL}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{BL}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{BL}^{S'} \cup \partial\Omega_{BL}^{S''}$
Область паренхимы (клетки и межклеточное пространство)		
Объем	54329,0 мкм ³	Ω_{II}^1
Площадь поверхности	10196,0 мкм ²	$\partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{II}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{II}^{S'} \cup \partial\Omega_{II}^{S''}$

¹ Данный домен содержит различные структуры, включающие нейроны, астроциты и другие элементы глии, а также межклеточное пространство и элементы внеклеточного матрикса.

Таблица 9. Размеры доменов входящих в 3D цифровой фантом **асимметричной бифуркации** капилляра с диаметром материнской ветви 14 мкм в нейроваскулярной единице. Величины получены с использованием Geometry Module of COMSOL Multiphysics ver. 5.5.

Структуры	Величины	Домены и Поверхности
Кровоток		
Объем	5731,1 мкм ³	Ω_I
Площадь поверхности	2349,4 мкм ²	$\partial\Omega_I^H \cup \partial\Omega_I^{S'} \cup \partial\Omega_I^{S''}$
Гликокаликс		
Объем	2289,7 мкм ³	Ω_{ESG}
Площадь поверхности	4679,5 мкм ²	$\partial\Omega_{ESG}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S'} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S''}$
Эндотелий		
Объем	2633,0 мкм ³	Ω_E
Площадь поверхности	5386,6 мкм ²	$\partial\Omega_E^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_E^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_E^{S'} \cup \partial\Omega_E^{S''}$
Базальная мембрана		
Объем	283,33 мкм ³	Ω_{BL}
Площадь поверхности	5635,1 мкм ²	$\partial\Omega_{BL}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{BL}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{BL}^{S'} \cup \partial\Omega_{BL}^{S''}$
Область паренхимы (клетки и межклеточное пространство)		
Объем	54492,0 мкм ³	Ω_{II}^1
Площадь поверхности	10219,0 мкм ²	$\partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \cup \partial\Omega_{II}^{H^{outer}} \cup \partial\Omega_{II}^{S'} \cup \partial\Omega_{II}^{S''}$

¹ Данный домен содержит различные структуры, включающие нейроны, астроциты и другие элементы глии, а также межклеточное пространство и элементы внеклеточного матрикса.

Полученные в данном разделе фантомы могут быть использованы для моделирования пространственно-временных градиентов различных метаболитов вблизи русла кровеносных сосудов. Для симметричных и вытянутых анатомических структур кровеносных сосудов аппроксимация гомогенными по свойствам доменами вполне корректна. В то же время окружающая сосуды ткань практически всегда будет иметь существенную гетерогенность, которую в ряде случаев целесообразно моделировать в явном виде. Для этой цели в работе разработан подход, подробно изложенный в следующем разделе.

3.3. Описание гетерогенных структур живой ткани с использованием 3D диаграмм Вороного

Представленный в предыдущем разделе подход позволяет создавать 3D цифровые фантомы биологических объектов de novo на основе использования

геометрических примитивов для получения окончательной формы доменов. В то же время для наиболее подробного и соответствующего биологии описания процесса распределения метаболитов необходимо в явно виде учитывать гетерогенность исходных объектов. И в этом случае возникает вопрос выбора совокупности геометрических форм объектов, используемых в качестве основы построения. Использование наборов правильных геометрических форм, таких как цилиндры и шары будет приводить к излишней симметричности финального построения и дизайнерские затраты на создание фантома не будут оправданы, поскольку финальные распределения концентрации можно было бы моделировать, используя приближение пористой среды, как это отмечалось в Разделе 1.5. Неоднородности особой формы можно локализовать в виде отдельных доменов. Тем не менее существует возможность осуществлять моделирование сложной структуры биологического объекта на основе известного математического подхода к формированию распределения объектов в пространстве. Для этой цели можно воспользоваться 3D диаграммами Вороного [209, 210]. 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 $\mathbb{R}^3$ совокупность тел Вороного V задается условием:

$$\begin{aligned} V &= \{V_i(P)\}_1^N, P = \{x_i\}_1^N, x_i \in \mathbb{R}^3; \\ V_i &= \{y \in \mathbb{R}^3 : \|y - x_i\| \leq \|y - x_j\|, j \neq i\} \end{aligned} \quad (3.6)$$

где $P = \{x_i\}_1^N$ - совокупность точек генерации [211], $\|y - x_{i,j}\|$ - есть норма в $\mathbb{R}^3$ [212, 213]. Для практического применения диаграмм в соответствии с выражением (3.6) в контексте рассматриваемой в работе задачи необходимо воспользоваться процедурой генерации V с учетом условия:

$$\begin{aligned} \forall i, j : \min_{k \neq i, j} \|y_i - y_{k \neq i, j}\| &> \max \|V_j\| \Rightarrow \min \|y_i - y_j\| = \delta; \\ i, j &= 1, \dots, N \end{aligned} \quad (3.7)$$

Условие (3.7) означает, что минимальное расстояние между элементами соседних тел Вороного будет задано с точностью δ . Пример совокупности V , построенной на основе условий (3.6-7) представлен на Рисунке 27. Важной особенностью программной генерации тел Вороного является разбиение поверхностей ∂V_i на отдельные области, которые могут быть использованы для дальнейших пространственных операций. Для того, чтобы созданная диаграмма V могла быть использована при моделировании выбранной биологической задачи, к полученным доменам следует применить масштабирование с различными коэффициентами. Это позволяет применять одни и те же объекты для разных случаев, учитывая разнообразие форм диаграмм Вороного в сочетании с вариацией размеров областей.

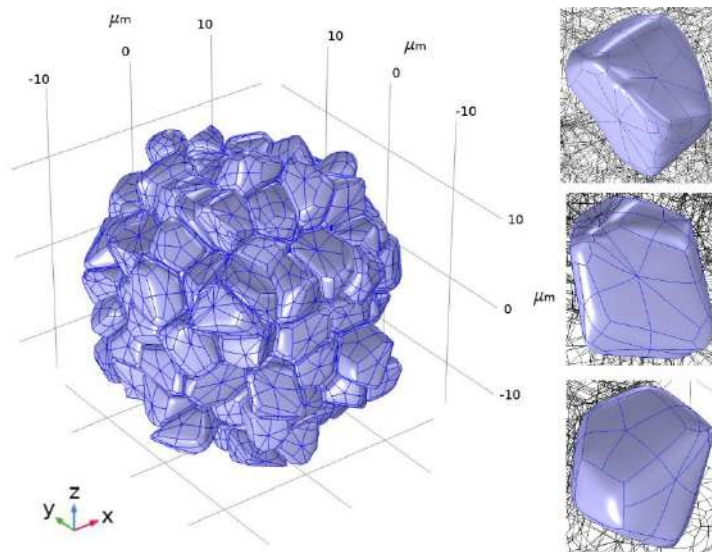


Рисунок 27. 3D диаграммы Вороного, построенные для примера $N=173$ [214]. В правой части показаны примеры отдельных тел входящих в V . Каждое структура представляет собой полнотелый домен, характеризующийся 75 поверхностями, 159 гранями и 86 узлами (справа сверху); или 180 поверхностями, 378 гранями и 202 узлами (справа центр); или 138 поверхностями, 291 гранями и 157 узлами (справа внизу) соответственно.

В зависимости от предполагаемой постановки задачи, и рассматриваемого биологического объекта V могут быть использованы по-разному для создания финального фантома. 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.

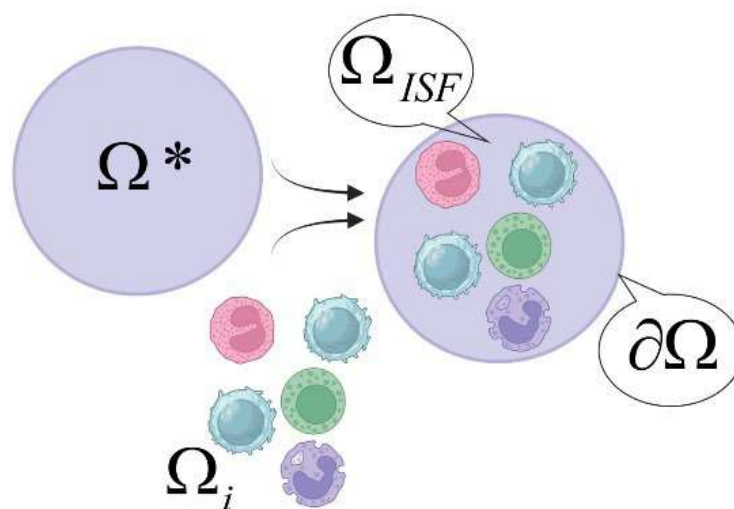


Рисунок 28. Формирование структурно-функционального фантома с **неразделенной границей** по условию (3.8).

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) могут размещаться в предложенном объединяющем домене (Ω^*) целиком без каких-либо выделяющихся за его пределы областей (Рисунок 28). Это означает, что полнотелые домены на основе диаграмм Вороного могут быть включены в дополнительный домен на условии:

$$\Omega = V \cup \Omega^*, \quad V \subset \Omega^*: V \setminus \Omega^* = \emptyset \quad (3.8)$$

В этом случае в качестве Ω^* можно рекомендовать использовать простой геометрический объект. Пример фантома области биологического объекта в соответствии с условием (3.8) представлен на Рисунке 29. Окончательный вид фантома имеет вид: $\Omega = \Omega_{ISF} \cup \Omega_{cell}$. Домены, полученные из 3D диаграмм

Вороного, размещены в домене Ω^* , представляющем собой параллелепипед $16 \times 17 \times 19$ мкм. Исходные узлы и грани с поверхностями доменов ∂V_i процедурно удалены в Geometry Module of COMSOL Multiphysics ver. 5.5. Для учета возможной конвекции в фантоме задано направление ортогональное плоскости YZ на поверхностях $(S'', S') \in \partial\Omega$ (Рисунок 29, правая часть, черные стрелки). В качестве примера для исследования используется выделенное направление центральной оси, лежащей в центральной плоскости XY на уровне $Y = -5 \mu\text{m}$ (Рисунок 29, левая часть, красная стрелка).

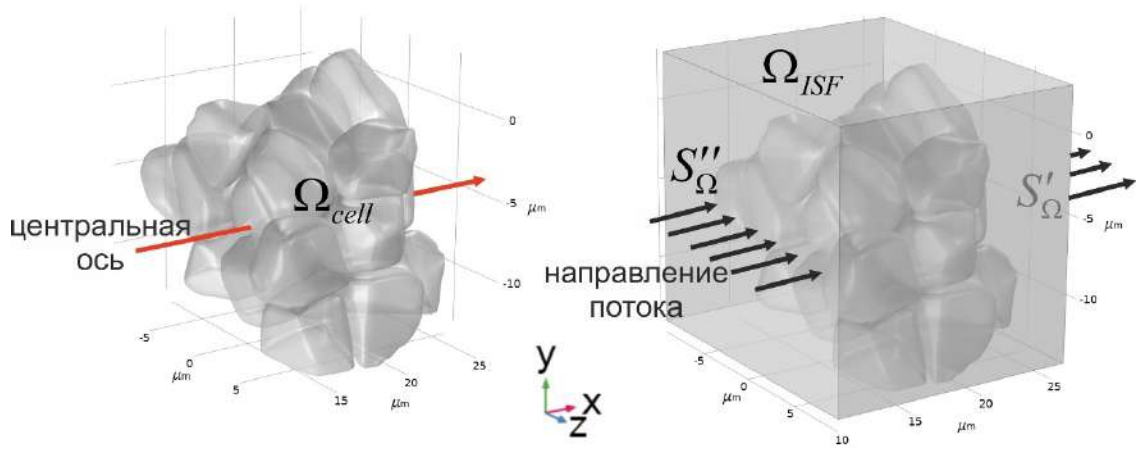


Рисунок 29. Упрощенный вариант трехмерного фантома области паренхимы мозга на основе 3D диаграмм Вороного. Построена диаграмма V , $N=26$. Характерный линейный размер V_i составляет $5 \mu\text{m}$. В построенном фантоме δ в условии (3.7) варьируется с медианным значением 8 nm .

Диаграммы Вороного, созданные в соответствии с условиями (3.6-7) могут иметь частное приложение для формирования неоднородности в исходно однородных доменах. Для получения искомого конечного домена $\Omega_i^{non-uniform}$ необходимо выполнить условие:

$$\Omega_i^{non-uniform} = \Omega_i^{uniform} \cap V \quad (3.9)$$

Использование выражения (3.9) позволит, например, смоделировать контакты между эндотелиальными клетками для фантомов сосудов, описанных выше. Данный подход также позволит смоделировать неоднородную вариативность распределения контактов астроцитов в нейроваскулярной единице. Тем не менее основной формой домена будет оставаться исходный домен $\Omega_i^{uniform}$. Упомянутый

способ программного масштабирования позволит выбирать один или несколько элементов V для формирования отдельных крупных структур в составе фантома. Наиболее сложным является построение детализированной модели ткани сложного состава. Данный процесс возможно выполнить в рамках использования Geometry Module of COMSOL Multiphysics. На примере отдельного участка паренхимы мозга можно создать домены, соответствующие протяженным участкам нейронов. Для этой цели следует выполнить процедуру [214]:

$$\begin{aligned}\Omega_j^{long} &= \bigcup Loft_j \left(\partial V_i^{rear} \rightarrow \partial V_j^{rear} \right), j = 1, \dots, M \\ \forall k(i) : k \neq j &\Rightarrow \|y_i - y_{k \neq j}\| < \|y_i - y_j\|\end{aligned}\quad (3.10)$$

Пример выполнения подобной процедуры представлен на Рисунке 30. Совокупность Ω_j^{long} обозначена латинскими буквами А-Е. Данные домены будут включены в структуру фантома с условием:

$$\begin{aligned}\tilde{V} &= V \setminus \bigcup_j \Omega_j^{long}; \\ V^{(K)} &= \{V_i^k\}_{k=1}^K, \forall k : V_i^k \cap \bigcup_j \Omega_j^{long} \neq \emptyset; V^{(K)} \rightarrow \tilde{V}^{(K)}\end{aligned}\quad (3.11)$$

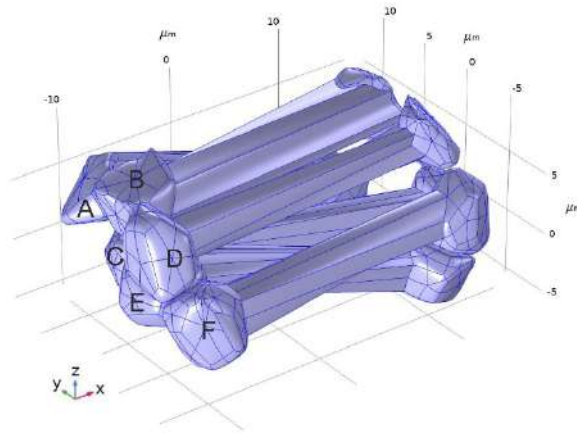


Рисунок 30. Вытянутые домены Ω_j^{long} , полученные с использованием V по процедуре условия (3.10) [214].

Полученные вследствие выполнения условия (3.11) структуры $\tilde{V}^{(K)}$ обладают всеми свойствами исходных элементов V , но кроме этого имеют часть общей

границы с Ω_j^{long} . На следующем этапе необходимо создать домены для разветвленных структур. Это осуществляется с помощью процедуры:

$$\Omega_j^{branched} = Union\left(Split_m\left(Loft_j\left(\partial\tilde{V}_i \rightarrow \partial\tilde{V}_j^{(K)}\right)\right)\right), j=1,...,S \quad (3.12)$$

Домены $\Omega_j^{branched}$ полученные с помощью (3.12) представлены на Рисунке 31.

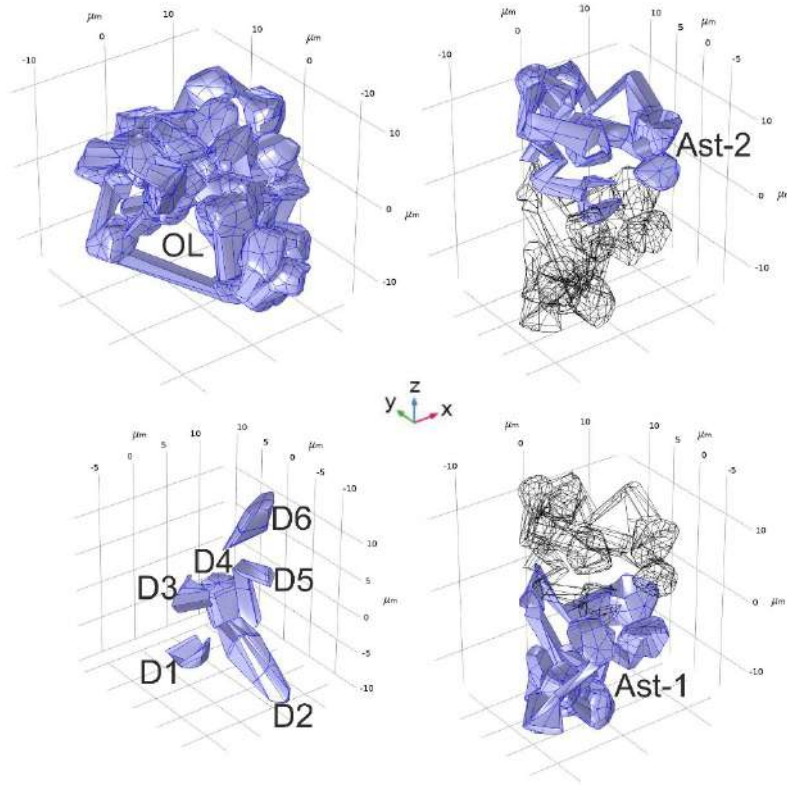


Рисунок 31. Разветвленные домены $\Omega_j^{branched}$, полученные с использованием V по процедуре условия (3.12). Условные обозначения OL - олигодендроцит; Ast-1 - астроцит №1; Ast-2-астроцит №2; D_i – дендриты [214].

Представленные в данном разделе варианты создания доменов на основе 3D диаграмм Вороного могут быть включены в состав фантомов биологических объектов для последующего моделирования. Тем не менее существует важнейший аспект, требующий своего разрешения для корректности и эффективности последующего моделирования. Речь идет о формировании внешней границы фантома. Если постановка задачи позволяет сформировать фантом на основании условия (3.8), то в этом случае фактически справедливо $\partial\Omega \equiv \partial\Omega^*$. Однако

подобный подход на самом деле имеет множество ограничений. Он будет справедлив лишь исключительно в тех случаях, когда: либо диффундирующее вещество в основном не выходит за пределы Ω^* , либо моделируется достаточно геометрически обособленная биологическая структура (например, отдельный целый орган), либо процесс выхода вещества за пределы области описываемой фантомом не влияет на решение искомой задачи в ее основной формулировке. В иных же случаях идет речь о том, чтобы выделить рассматриваемую область из другого, более крупного биологического объекта. Для решения этой проблемы предложено простое и эффективное решение, которое будет рассмотрено в следующем разделе.

3.4. Создание цифрового фантома изолированного синапса

Как уже было сказано выше, одна из важнейших задач при построении фантома биологического объекта состоит в формировании корректного разграничения границы фантома, отвечающей определенным областям и зонам исходного природного прототипа. При всей принципиальной сложности подобной проблемы если исключить использование прямой реконструкции по полученным имиджам, то одно из ее возможных решений заключается в комбинированном использовании геометрических примитивов и сложных объектов. Данную методику продемонстрируем на примере создания цифрового фантома изолированного синапса. Анатомически синапс представляет собой область контакта, возникающую между двумя нейронами, один из которых формирует пресинаптическую область, а второй – постсинаптическую область [215]. Нейромедиаторы, химические соединения, осуществляющие передачу сигналов в нервной системе, высвобождаются из синаптических везикул, присоединяющихся к пресинаптической мембране в так называемой *активной зоне* [216]. Затем диффундируя в пространстве синаптической щели они активируют рецепторы на постсинаптической мембране большая часть которых локализуется в области *постсинаптической плотности* (the postsynaptic density (PSD)) [217, 218]. Кроме

того, пространство вокруг синаптической щели занимают выросты клеток глии - астроцитов, играющих важнейшую роль в формировании уровня нейромедиаторов в данных областях [219].

Построение фантома данной области состоит из нескольких этапов. Первым шагом в решении подобной задачи является создание фантома *геометрического синапса*. Следует отметить, что несмотря на использование термина синапс, как такового геометрического объёмного тела, соответствующего данному обозначению, не существует. По сути, это область межклеточного пространства в большей или меньшей степени ограниченная (а иногда и вовсе не ограниченная) выростами астроцитов. Несмотря на это изначально необходимо представить ее как полнотелый отдельный домен. Это можно сделать путем Булевой операции объединения одного цилиндра и двух эллипсоидов:

$$\omega_{synapse} = \Omega_{upper}^{ellips} \cup \Omega_{lower}^{ellips} \cup \Omega_{cylinder} \quad (3.13)$$

Схематичное представление результатов операции (3.13) можно увидеть на Рисунке 32. Подобная простая геометрическая структура тем не менее обладает важными свойствами, необходимыми для моделирования процессов. В частности, в явном виде локализованы пре- и постсинаптические мембраны. Величина h соответствует размеру межклеточных расстояний между нейронами, а боковые поверхности могут принимать свойства лифлетов астроцитов, либо в явном виде являться местами контактов пространства синаптической щели с интерстициальной жидкостью. Набор возможных вариантов геометрических параметров домена синаптической щели можно варьировать в зависимости от предполагаемых биологических постановок задач, предполагающих рассмотрение крупных или мелких синаптических контактов. Варианты реализации геометрических параметров синаптической щели представлены в Таблице 10. Возможные комбинации сгруппированы в 5 возможных типов, каждый из которых разделен дополнительно на 3 варианта [220].

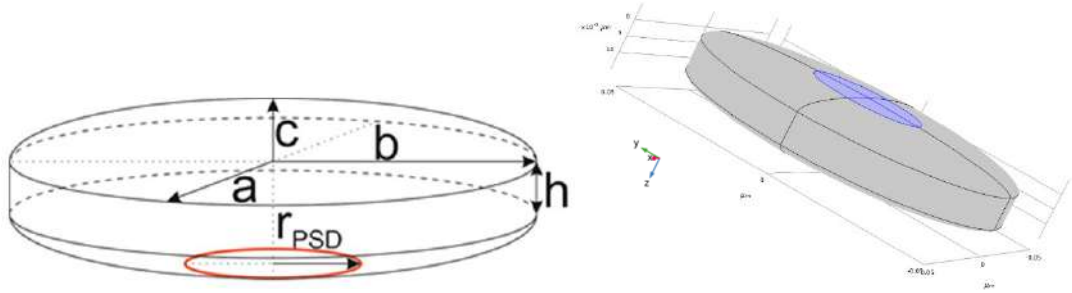


Рисунок 32. Схематичное представление части фантома геометрического синапса. Геометрические параметры представлены непосредственно на схеме. Область PSD представлена в виде окружности, размещенной на нижней поверхности домена. В правой части представлен пример домена, соответствующего синаптической щели, созданного в Geometry Module of COMSOL Multiphysics. Область PSD выделена синим цветом.

Представленные варианты позволяют создать домен синаптической щели. Однако этого недостаточно для создания полноценного геометрического фантома, поскольку его биологическое значение состоит в описании параметров выброса нейромедиатора, а данный процесс в описанной выше геометрической форме домена не имеет корректной локализации. Для завершения создания фантома необходимо дополнить его возможными локализациями цифровых доменов, описывающих везикулы, наполненные нейромедиаторами. В этом случае окончательный вариант фантома определяется выражением:

$$\begin{aligned}\Omega_{synapses}^{geom} &= \Omega_{syn_cleft} \cup \left(\bigcup_i \Omega_i^{vesicles} \right); \\ \Omega_{syn_cleft} \cap \left(\bigcup_i \Omega_i^{vesicles} \right) &\neq \emptyset;\end{aligned}\tag{3.14}$$

Следует обратить внимание, что Ω_{syn_cleft} полностью эквивалентен домену $\omega_{synapse}$ в (3.13) и различие в обозначениях вызвано тем, что геометрическая структура, полученная в (3.13), используется как вспомогательная в дальнейшем алгоритме. Выполнение выражения (3.14) предполагает, что некоторая часть везикулы проникает в тело домена синаптической щели и это формирует общую поверхность доменов Ω_{syn_cleft} и $\Omega_i^{vesicles}$. Данное построение соответствует биологическому механизму частичного везикулярного выброса медиатора, что на сегодняшний день считается доминирующим типом при экзоцитозе [221]. Величина области общей

поверхности доменов везикул и домена синаптической щели по экспериментальным данным не превышает в максимальном линейном размере 9 нм [222]. Необходимо отметить, что локализация везикул носит упорядоченный характер и соответствует так называемой «пресинаптической везикулярной сети» или «пресинаптической сетке» [223], что следует учитывать при размещении доменов $\Omega_i^{vesicles}$.

Таблица 10. Варианты геометрических размеров необходимых для построения цифрового домена синаптической щели.

Варианты геометрии синапса					
Параметр, (нм)	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV	Тип V
Вариант 1					
a	50	130	200	300	450
b ¹	50	130	200	300	450
c	5	5	6	8	8
h	10	10	8	4	4
H ²	20	20	20	20	20
r _{PSD}	17	43	67	100	150
Вариант 2					
a	50	130	200	300	450
b	50	130	200	300	450
c	6	6	7	8	8
h	13	13	11	9	9
H	25	25	25	25	25
r _{PSD}	17	43	67	100	150
Вариант 3					
a	50	130	200	300	400
b	50	130	200	300	400
c	8	8	9	10	15
h	14	14	12	10	30
H	30	30	30	30	60
r _{PSD}	17	43	67	100	150

¹ Величина полуоси соответствует полуоси «а» и они обе равны радиусу основания цилиндра. ² Величина H представляет собой общую окончательную максимальную высоту домена после выполнения процедуры (3.13).

Реализация объединения синаптических везикул с геометрической областью синаптической щели в виде геометрического фантома по выражению (3.14) с учетом биологических особенностей, описанных выше представлена на Рисунке 33. При последующем моделировании полученный фантом будет задействован отдельными доменами, т.е. не все $\Omega_i^{vesicles}$ будут вовлечены в оценку расчета концентрации медиатора. Представленные домены являются лишь местами возможной посадки везикулы, но ни число, ни конкретное место соединения везикулы с поверхностью синаптической мембраны заранее не предопределяется.

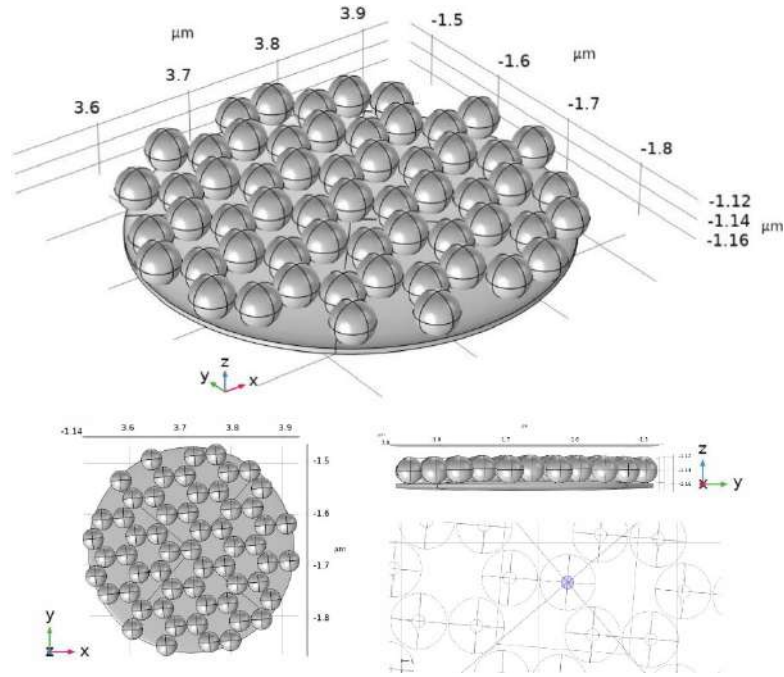


Рисунок 33. Цифровой фантом геометрического синапса. Фантом построен для Типа III (см. Таблицу 10). Максимально возможное число везикул диаметра 40 нм составляет 58. В нижнем правом углу показана локализация общей поверхности домена центральной везикулы и домена синаптической щели (синий цвет).

После создания геометрического домена по условию (3.13) из масштабированной системы V выбираются три элемента $\Omega_i \equiv V_i : \forall i, j \Rightarrow \|y_i - y_j\| = \delta$ по условию (3.7). Далее $\omega_{synapse}$ размещается между двумя из них с условием $\omega_{synapse} \cap \Omega_{i,j} \neq \emptyset$ (Рисунок 34). Затем выполняется Булева операция вычитания, формирующая домены пре- и пост синапса:

$$\Omega^{pre-syn} = \Omega_1 \setminus \omega_{synapse}; \quad \Omega^{post-syn} = \Omega_2 \setminus \omega_{synapse}; \quad (3.15)$$

На следующем этапе для построения части домена астроцита, окружающего пространство синапса из состава поверхности домена пре- и пост- синапсов выбираются по две поверхности $\partial\Omega_{1,2}^{pre-syn/post-syn}$, расположенные на местах, оставшихся после осуществления операции (3.15) (Рисунок 35).

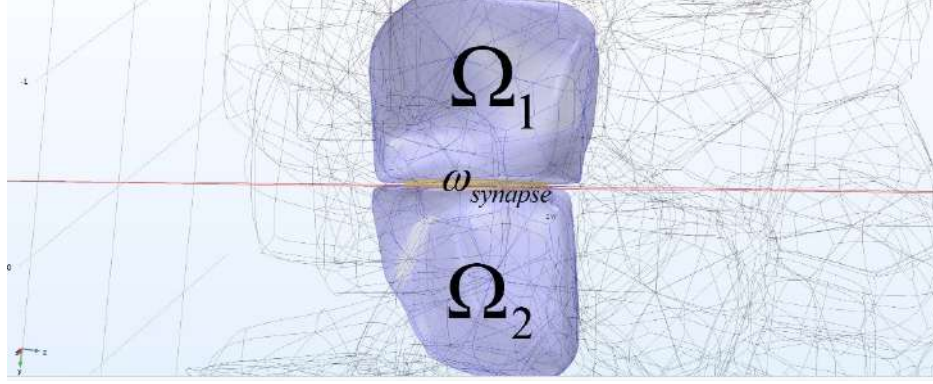


Рисунок 34. Локализация геометрического домена синаптической щели около выбранных элементов V [220]. Выбранные элементы отмечены синим. Другие элементы V визуальны скрыты с оставлением соответствующих им граней. В качестве $\omega_{synapse}$ использован Тип V вариант 3.

Формирования части астроцита осуществляется операцией:

$$\Omega_i^{astrocyte} = Loft(\partial\Omega_i^{pre-syn} \rightarrow \partial\Omega_i^{post-syn}) \quad (3.16)$$

Полученные в результате операции (3.16) части домена, соответствующие астроциту, локализуются между доменами $\Omega^{pre-syn}$ и $\Omega^{post-syn}$ таким образом, что формируют общую поверхность с этими доменами, но оставляют достаточно пространства для диффузии и конвекции в ISF (Рисунок 36).

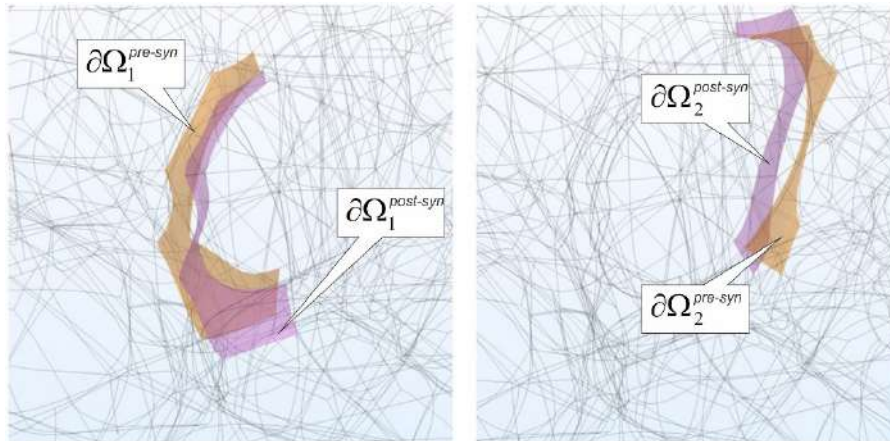


Рисунок 35. Поверхности на доменах $\Omega^{pre-syn}$ и $\Omega^{post-syn}$ для формирования частей домена астроцита. Серыми линиями обозначены грани элементов V [220].

На следующем этапе для формирования домена астроцита необходимо выполнить операцию:

$$\Omega^{astrocyte} = Union\left(Split_m\left(Loft_j\left(\partial\Omega_i^{astrocyte} \rightarrow \partial\Omega_3\right)\right)\right), j = 1, 2 \quad (3.17)$$

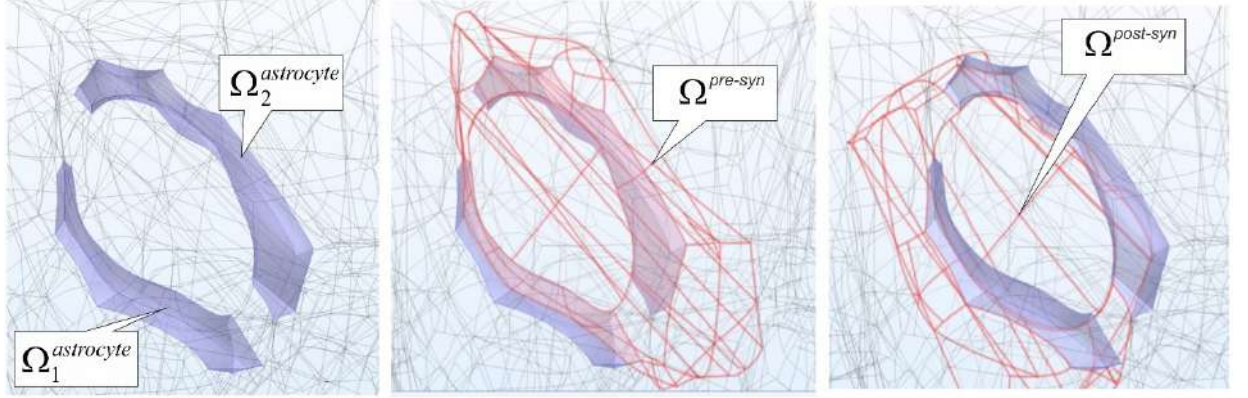


Рисунок 36. Части домена астроцита $\Omega_{1,2}^{astrocyte}$, полученные в процедуре (3.16). Около них показаны домены $\Omega^{pre-syn}$ (центр, красные линии) и $\Omega^{post-syn}$ (справа, красные линии).

По аналогии с процедурой (3.8) необходимо объединить полученные домены с доменом некоторого геометрического тела таким образом, чтобы существовали части доменов Ω_i , выходящие за пределы объединяющего домена (Ω^{**}) (Рисунок 37).

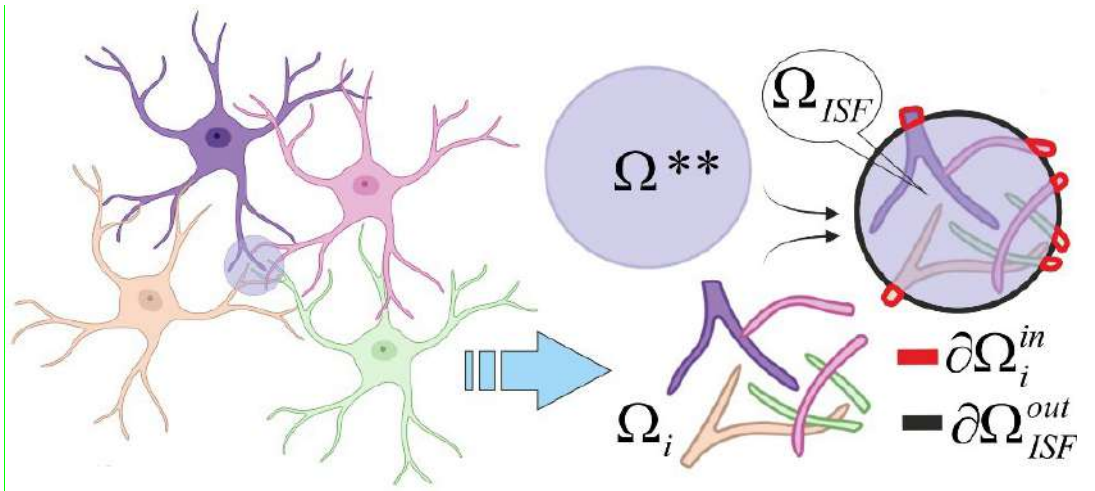


Рисунок 37. Формирование структурно-функционального фантома с **разделенной границей** по условию (4).

В соответствии с подобным соединением формируется домен междоменного пространства Ω_{ISF} и внешняя граница $\partial\Omega$ для которой выполняются условия:

$$\Omega_{ISF} = \Omega^{**} \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right), \quad \partial\Omega = \partial \left(\left(\bigcup_i \Omega_i \right) \setminus \Omega^{**} \right) \cup \left(\Omega^{**} \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right) \right) \quad (3.18)$$

Данный подход позволяет распределять граничные условия для краевых задач, описывающих процессы диффузии, конвекции и распределения электрического потенциала. Применяемое условие (3.18) является универсальным для создания цифровых фантомов любых биологических систем, представляющих собой гетерогенную структуру, содержащую пространство между ее внутренними объектами.

В соответствии с условием (3.18) на заключительной стадии создания фантома изолированного синапса необходимо разместить около полученных доменов в качестве Ω^{**} геометрический примитив эллипсоида Ω^{ellips} таким образом, чтобы выполнялось условие:

$$\left(\omega_{synapse} \cap \Omega^{ellips} \equiv \omega_{synapse} \right) \wedge \left(\left(\Omega^{astrocyte} \cup \Omega^{pre-syn} \cup \Omega^{post-syn} \right) \setminus \Omega^{ellips} \neq \emptyset \right); \quad (3.19)$$

Результат применение операции (3.19) делает возможным создание домена Ω^{ISF} на основе операции:

$$\Omega^{ISF} = \Omega^{ellips} \setminus \left(\Omega^{astrocyte} \cup \Omega^{pre-syn} \cup \Omega^{post-syn} \right); \quad (3.20)$$

Для большего соответствия биологической системе операция (3.16) может быть дополнена процедурой изотропного увеличения/уменьшения доменов, приводящей к появлению объема между доменами $\Omega_i^{astrocyte}$, $\Omega^{pre-syn}$ и $\Omega^{post-syn}$ [224]. Окончательный вариант доменов при построении фантома изолированного синапса с учетом подобной модификации показан на Рисунке 38.

Необходимо отметить, что условие (3.18) 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 фантом. Вторая область ($\partial\Omega_{ISF}^{out}$) - **поверхность контакта междоменного пространства** Ω_{ISF} с оставшейся частью такого же пространства в биологическом объекте. Проиллюстрируем данное утверждение на конкретном примере.

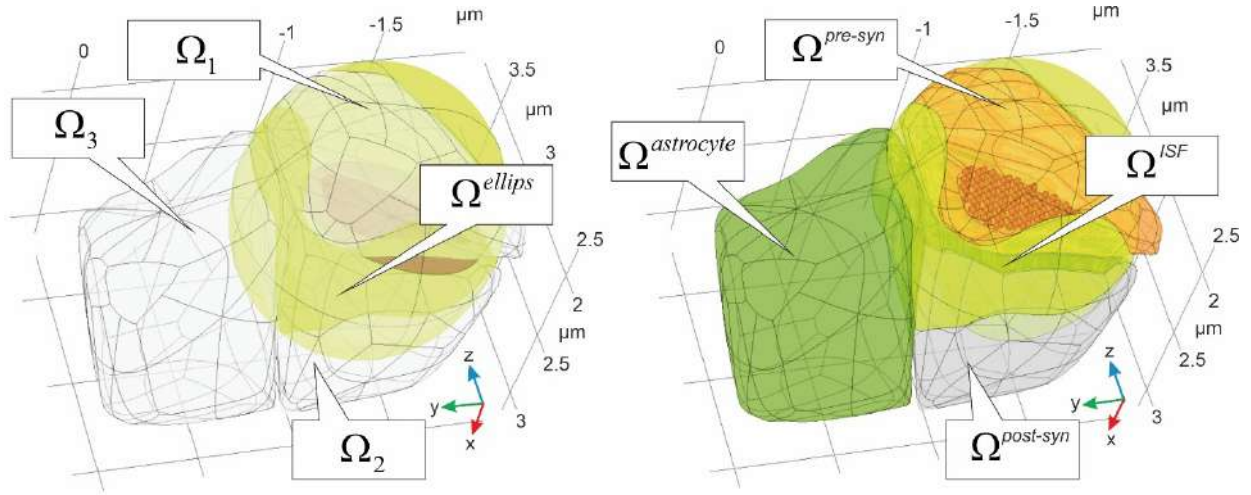


Рисунок 38. Фантом изолированного синапса. В левой части представлены исходные элементы V и Ω^{ellips} . В правой части показаны финальные домены фантома [224].

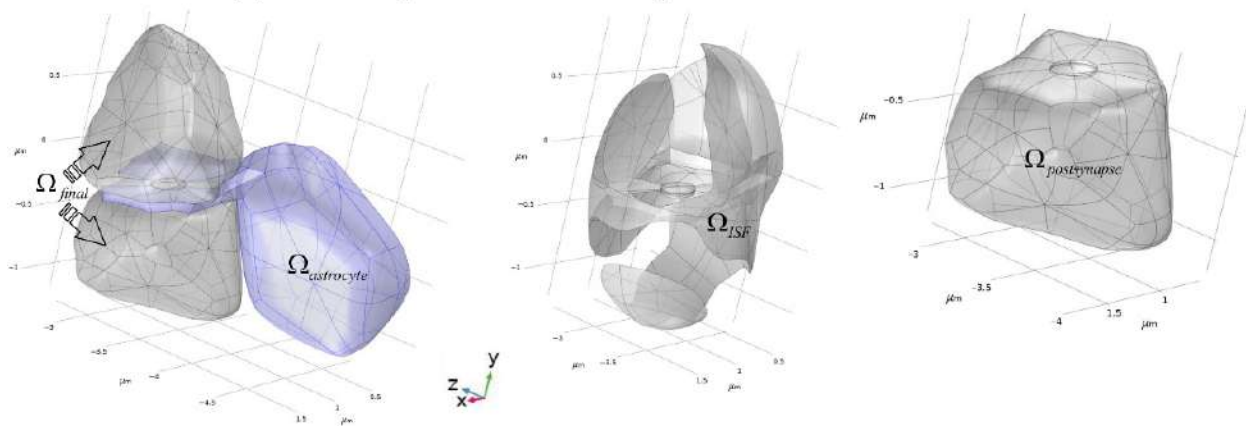
На Рисунке 39 представлен еще один фантом изолированного синапса, построенный с применением операции (3.16) без масштабирования. Индексы заменены для того, чтобы подчеркнуть отличие от фантома на Рисунке 38.

Легко видеть, что домен, соответствующий постсинаптическому нейрону представляет собой масштабированный элемент V , при этом ограничивающая его поверхность разделяется на области, экспонированные в ISF ($\partial\Omega_{membrane}$) и часть поверхности обращенную во внутреннюю часть нейрона ($\partial\Omega_{in}$). Сохранившаяся после (3.20) часть исходной поверхности Ω^{ellips} соответствует контакту области биологического объекта, для которой создан фантом с остальной частью ISF.

Данные аспекты разделения поверхностей позволяют однозначно задать граничные условия при моделировании пространственно-временных распределений концентраций метаболитов. Метод разделения поверхности доменов, полученных на основе V с использованием Ω^{ellips} и Булевой операции вычитания доменов аналогичной (3.20) является универсальным для создания цифровых фантомов любых биологических систем представляющих собой

гетерогенную структуру содержащую пространство между ее внутренними объектами.

Домены фантома изолированного синапса



Локализация областей границы фантома домена постсинапса

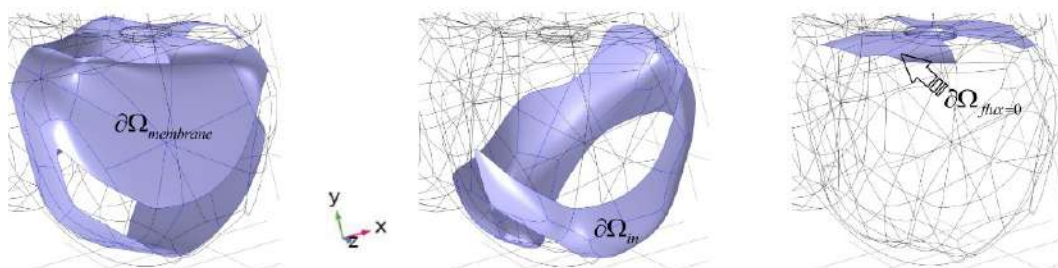


Рисунок 39. Примеры доменов цифрового фантома изолированного синапса [225], а также указание биологически значимых областей границы фантома, возникших после применения процедуры (3.19-20).

Следует заметить, что описанный в данном разделе подход может быть дополнен детализацией внутреннего пространства доменов с включением субдоменов, обозначающих клеточные структуры. Объяснению особенностей создания фантома в подобных случаях посвящен следующий раздел.

3.5. Трехмерный цифровой фантом локальной области паренхимы мозга, включающий несколько синапсов, дендриты, глию и субклеточные структуры

В предыдущих разделах представлены алгоритмы создания 3D цифровых фантомов для различных обобщённых примеров объектов, соответствующих различным биологическим системам. Каждый вариант характеризуется тем, что все домены фантома имеют четкую локализацию для каждого физико-химического

процесса. Комбинируя представленные подходы с применением масштабированных элементов V можно добиться описания биологических объектов практически любой гетерогенности. Безусловно всегда будет существовать предел геометрической детализации, задаваемый биологической постановкой задачи и требованиями к ожидаемым результатам. В ряде случаев необходимо учитывать дополнительный уровень неоднородности изучаемого объекта. Рассмотрим данную постановку задачи на примере локальной области паренхимы мозга, включающей в себя несколько синаптических контактов, области астроцитов и нейронов, а также внутриклеточные структуры в составе нейронов – митохондрии. Решение данной задачи по построению Ω следует проводить с использованием подходов, описанных в Разделе 3.3 и 3.4. Участки нейронов и сами митохондрии следует создавать на основании процедуры (3.12), примененной к масштабированным элементам V . Синаптические контакты создаются в форме доменов синаптической щели по процедуре (3.13). Затем применяется процедура (3.15) и локализация синаптической щели формирует область на поверхностях доменов нейронов на которой в последствии возможно задание временных функций. Размещение Ω^{ellips} проводится по процедуре (3.19) с учетом наличия конечного набора сформированных доменов с последующим формированием домена Ω_{ISF} по процедуре (3.20). Результаты создания фантома по данному алгоритму представлены на Рисунке 40. Домены митохондрий размещаются внутри доменов нейронов таким образом, что справедливо:

$$\forall i, j : \Omega_{mitochondrion}^i \setminus \Omega_{neuron}^i = \emptyset \quad (3.21)$$

Домен Ω_{ISF} формирует области на поверхностях доменов нейронов и астроцитов, ориентируя их относительно биологических структур. Как уже упоминалось, домены синаптических щелей размещаются внутри домена ISF с внешней стороны относительно доменов нейронов. В данном случае формирования части домена, отвечающего за отростки астроцитов не проводилось.

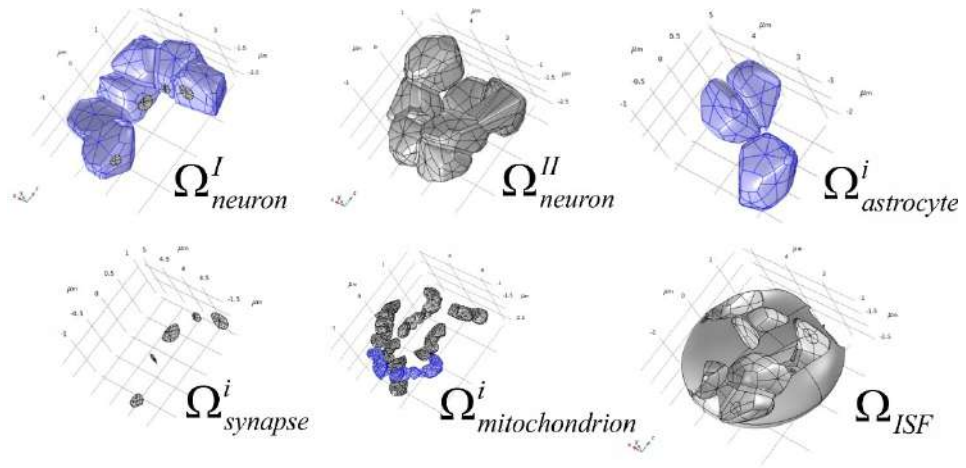


Рисунок 40. Домены 3D цифрового фантома паренхимы мозга, включающие в себя два нейрона, три части астроцитов, пять доменов синаптических щелей (различных типов см Таблицу 10), восемь митохондрий и домен ISF.

Распределение поверхностей на доменах фантома представлено на Рисунке 41. Каждая из них может выступать в качестве либо внешней границы фантома, либо внутренней поверхности с особыми свойствами.

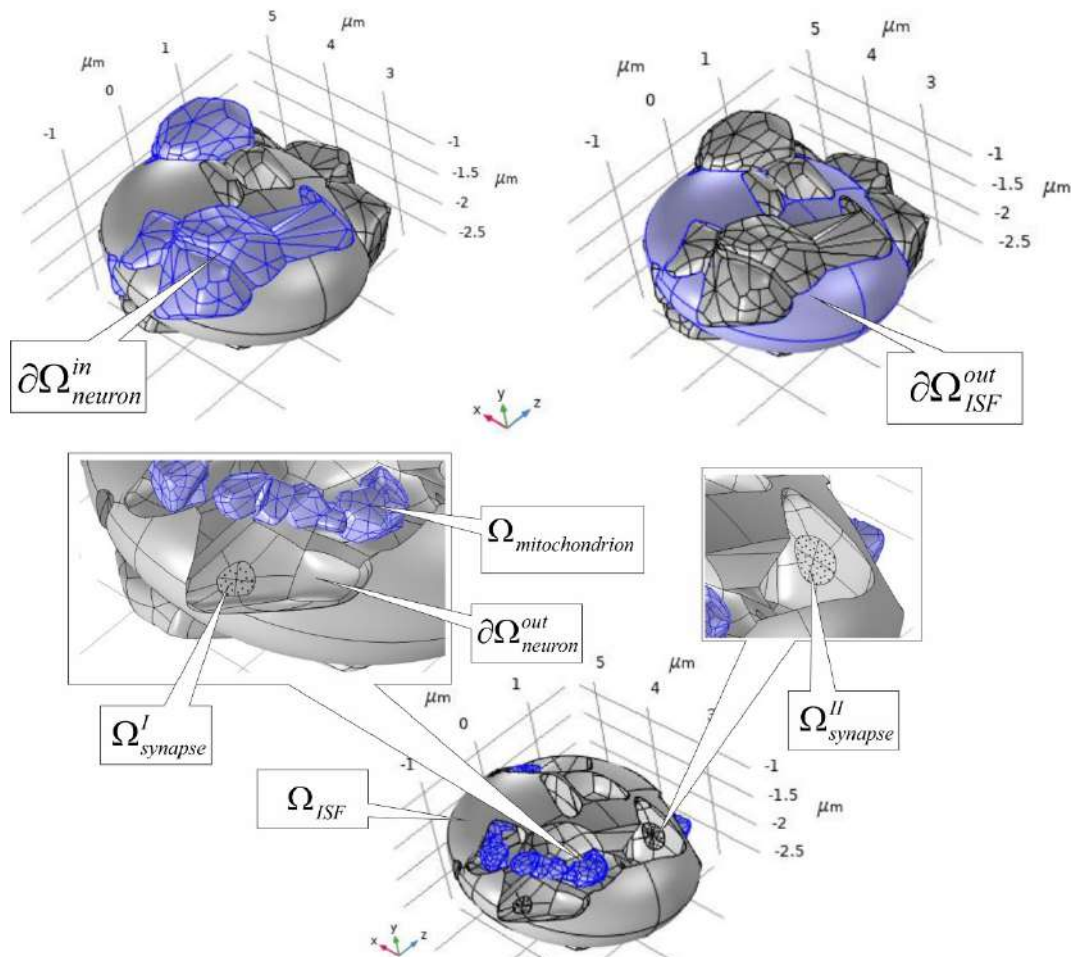


Рисунок 41. Распределение доменов и областей их поверхностей в цифровом фантоме локальной области паренхимы мозга. Поверхность $\partial\Omega_{neuron}^{in}$ соответствует локализации, направленной внутрь тела нейрона. $\partial\Omega_{neuron}^{out}$ показывает положение областей наружной мембраны нейрона.

В ряде случаев необходима еще большая детализация структуры. Например, если речь идет о митохондриях, то их внутренняя мембрана образует хорошо известные складчатые структуры, носящие названия *кристи*. Несмотря на кажущуюся простоту, количество и плотность подобных структур в органелле крайне усложняют их создание средствами визуального 3D моделирования. Тем не менее существует достаточно простой и эффективный способ их создания. Предположим, известна геометрия матрикса митохондрии, ограниченная по общему периметру телом, которому соответствует домен $\Omega_{membrane}^{inner}$. На первом этапе выбирается тело ω_*^{crista} , которое аппроксимирует форму кристы. Это может быть либо примитив в виде цилиндра, либо вытянутое тело более сложной формы. На следующем этапе создается множество:

$$\begin{aligned}\omega^{crista} &= \left\{ \omega_i^{crista} \right\}_{i=1}^N, \\ \forall i, j : i \neq j &\Rightarrow \omega_i^{crista} \cap \omega_j^{crista} = \emptyset, \\ \forall i, i = 1, \dots, N : &\omega_i^{crista} \setminus \Omega_{membrane}^{inner} = \emptyset;\end{aligned}\tag{3.22}$$

Далее необходимо создать тело $*\Omega_{membrane}^{inner}$ удовлетворяющее условию:

$$\|*\Omega_{membrane}^{inner}\| = \alpha \cdot \|\Omega_{membrane}^{inner}\|, \quad 0 < \alpha < 1;\tag{3.23}$$

Тогда окончательно Ω^{crista} и Ω_{matrix} будут получены путем исполнения следующих процедур:

$$\begin{aligned}Split\left(\omega^{crista} \mid *\Omega_{membrane}^{inner}\right) &\rightarrow \left\{ {}^1\omega^{crista}, {}^2\omega^{crista}, {}^3\omega^{crista} \right\}; \\ {}^2\omega^{crista} \setminus *\Omega_{membrane}^{inner} &= \emptyset, \quad \omega^{crista} \setminus *\Omega_{membrane}^{inner} = {}^1\omega^{crista} \cup {}^3\omega^{crista} \\ \Omega^{crista} &= \left\{ \Omega_i^{crista} \right\}, \quad \Omega_i^{crista} = \left({}^i\omega^{crista} \cup {}^2\omega^{crista} \right) \Big|_{i \neq 2}; \\ \Omega_{matrix} &= \Omega_{membrane}^{inner} \setminus \Omega^{crista};\end{aligned}\tag{3.24}$$

Суть процедуры (3.24) состоит в том, что 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}). Процедура *алгоритма создания крист для внутренней митохондриальной мембраны* наглядно проиллюстрирована на Рисунке 42.

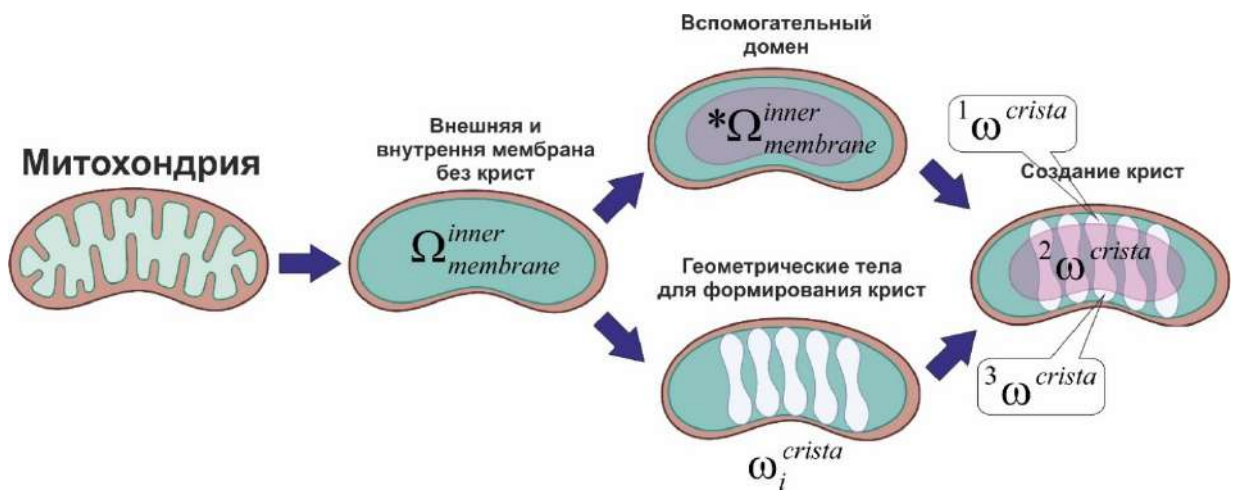


Рисунок 42. Этапы алгоритма создания крист в домене внутренней митохондриальной мембраны.

Непосредственная реализация создания пространства крист и матрикса для цифрового фантома митохондрии, построенной по алгоритму (3.22-24) для случая $\Omega_{membrane}^{inner}$ и внешней мембраны, реконструированных по экспериментальным данным митохондрии в варикозном расширении аксона неокортекса мыши [131], представлена на Рисунке 43. Данный фантом может быть использован как самостоятельно, так и быть включен в качестве домена в другой фантом более крупного размера. В данном случае наглядно проявляется принцип масштабирования и включения гетерогенных структур в состав цифровых структурно функциональных частей фантома, соответствующих биологическим компартментам.

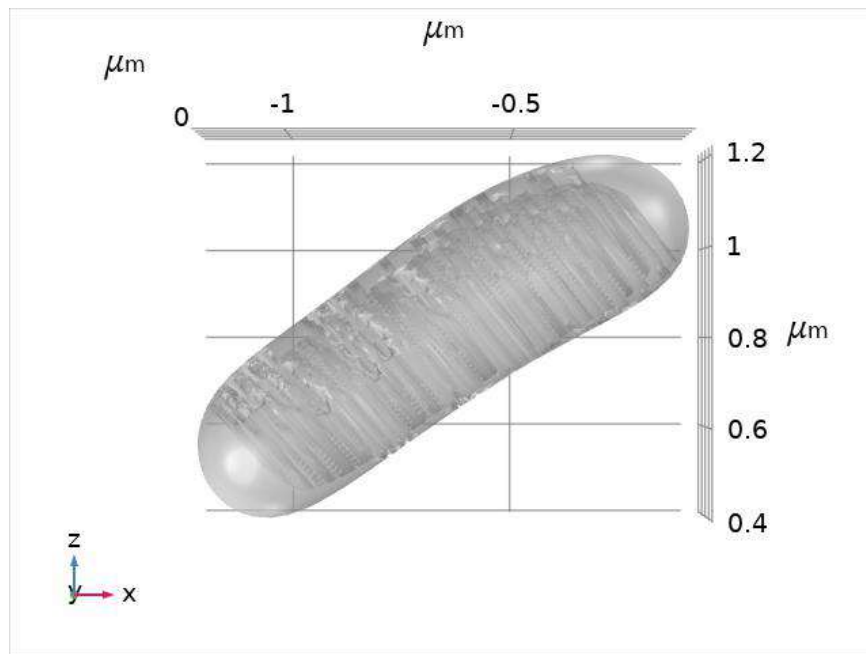


Рисунок 43. Домен, соответствующий митохондрии аксона неокортекса мыши, включающий в себя как внешнюю мембрану, так и домен матрикса Ω_{matrix} . В качестве ω_*^{crista} использовались цилиндры. С финальных поверхностей доменов процедурно удалены грани.

Представленный в данном разделе подход позволяет построить изолированную область более крупного биологического объекта с распределением по доменам и определением в них физико-химических свойств и начальных и граничных условий. Наряду с этим существует возможность построения фантома на основе реконструкции выбранной области некоторой биологической системы с использованием имиджей различного уровня разрешения. Демонстрации нескольких примеров подобных фантомов посвящен следующий раздел.

3.6. Создание трехмерного цифрового фантома по двумерному изображению области биологического объекта

Как уже упоминалось выше существует огромное количество различных методик, позволяющих получать изображения биологических объектов с различной степенью детализации. Как правило исходно речь идет о двумерных имиджах определенного разрешения или наборе имиджей, соответствующих пространственным срезам. При удачном ракурсе и четкости изображения

существует возможность построить 3D фантом интересующего объекта. Следует обратить внимание, что в этом случае есть два пути решения данного вопроса. Один из них состоит в последовательном построении фантома на основе пошаговой реконструкции трехмерного объекта по отдельным имиджевым срезам. Этому процессу было уделено особое внимание в разделе 1.6 Главы 1. В данном случае хотелось бы сосредоточиться на втором возможном подходе, заключающемся в чистом компьютерном дизайне. В каком-то смысле данный подход повторяет создание фантома *de novo*, с тем отличием, что процесс построения цифрового объекта строится на снятии геометрических размеров с исходного прототипа.

Проиллюстрируем данное высказывание на нескольких конкретных примерах. В качестве первого варианта рассмотрим построение 3D цифрового фантома для отдельной области пиальной оболочки мозга, содержащей кровеносные сосуды. Пиальная оболочка (*pia matter*) наряду с твёрдой и паутинной оболочками представляет собой внутреннюю структуру, плотно прилежащую к поверхности головного и спинного мозга млекопитающих [226]. Данная оболочка имеет толщину, варьирующуюся по областям, от 8-15 мкм в области шейки позвоночника до 130-200 мкм в области грудной клетки [227]. Отличительной особенностью данной оболочки является большое ее наполнение совокупностью кровеносных сосудов, проходящих через нее и затем попадающих в определенные области коры и спинного мозга [228, 229]. В силу особенностей структуры оболочки и ее расположения наблюдение за состоянием кровеносных сосудов становится возможным при проведении хирургических операций на лабораторных животных с использованием техники светового линзового увеличения [230]. Пример трехмерного фантома, реконструированного по изображению пиальных сосудов представлен на Рисунке 44.

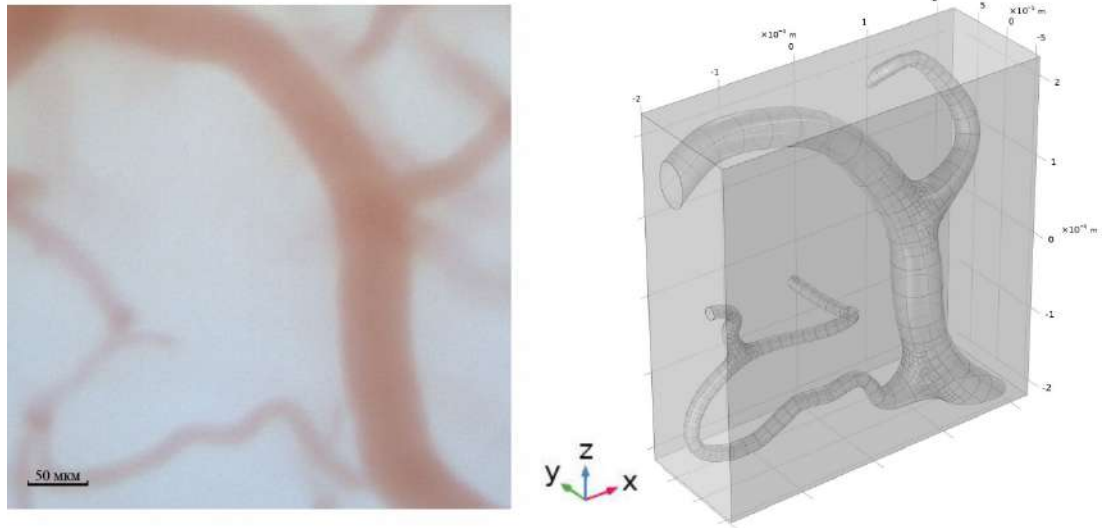


Рисунок 44. Создание 3D цифрового фантома сосудов пиальной оболочки мозга крысы на основе двумерного изображения поля при проведении операции на животном.

Одним из преимуществ использования пиальной оболочки в качестве объекта наблюдения состоит в возможности динамического мониторинга состояния сосудов и описания явлений дилатации и констрикции. На Рисунке 45 представлен пример создания цифрового фантома для области пиальной оболочки, до и после воздействия 1M раствора глицина. Эффект значительной дилатации пиальных артериол под воздействием данной аминокислоты приводит к изменению размеров доменов, соответствующих области кровеносных сосудов.

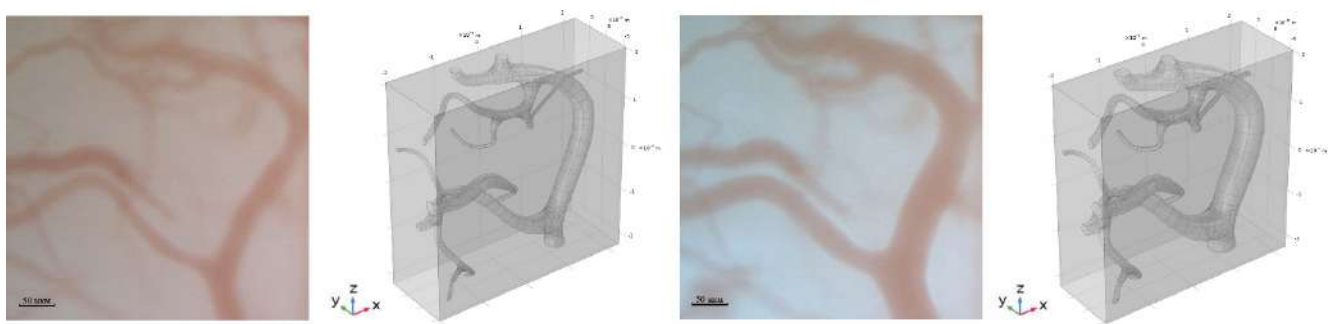


Рисунок 45. Варианты модификации доменов фантома пиальной оболочки крысы при воздействии раствора глицина. Изменение калибра исходных сосудов (левая часть рисунка) за счет дилатации приводит к увеличению доменов при сохранении их общей формы (правая часть рисунка).

Еще одним примером возможной реконструкции 3D фантома по двумерному изображению является создание цифровой структуры варикозного расширения возбуждающего аксона неокортекса мыши [131]. В качестве прототипа

использовалась изолированная область аксона, содержащая одну митохондрию, 300 пресинаптических везикул и три места синаптических контактов. Результаты построения представлены на Рисунке 46.

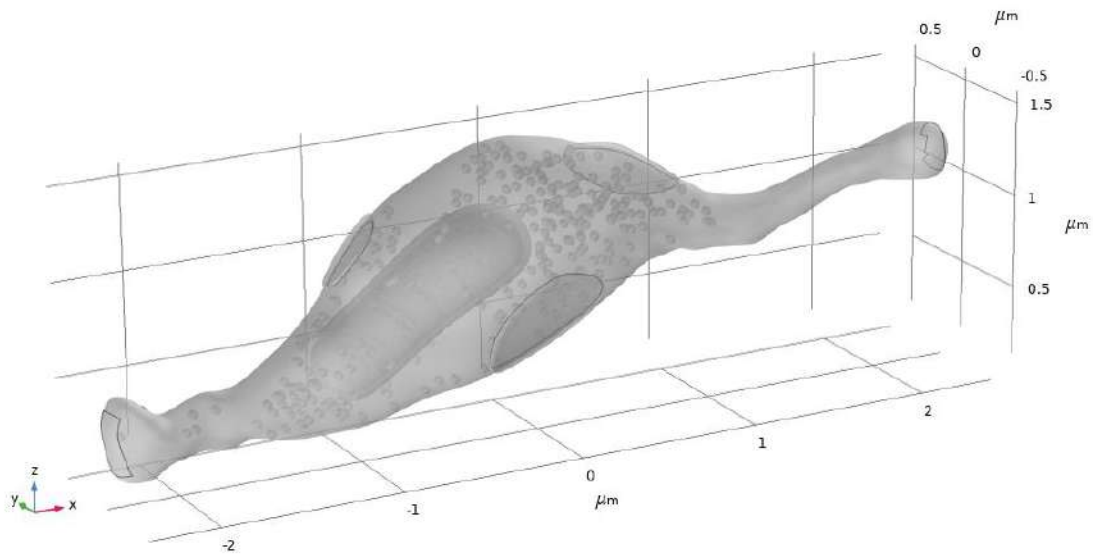


Рисунок 46. 3D цифровой фантом варикозного расширения аксона неокортекса мыши, включающий в себя митохондрию, показанную на Рисунке 43. Расположение везикул с нейромедиатором соответствует реконструированному исходному изображению. Три области активных зон синаптических контактов выделены на поверхности аксона. Торцевые области содержат поверхности, экспонированные внутрь нейрона.

Представленный пример реконструкции позволяет производить моделирование внутри клетки. Несмотря на определенную подробность и детализированность изображения, подобный фантом содержит ограничения в биологической постановке задачи, поскольку не учитывает пространство за поверхностью внешней мембраны клетки. В этом принципиальное отличие подобного фантома от примера, представленного, в частности, на Рисунке 41. Тем не менее для биологической задачи реакции-диффузии метаболитов, распространяющихся строго внутри клетки, таких как, например, АТФ – подобный фантом может быть успешно использован.

Представленные в данной Главе алгоритмы и подходы позволяют создавать 3D структурно-функциональные фантомы различной степени детализации и масштаба. Ключевым аспектом их валидации является использование экспериментально измеренных параметров, размеров, площадей и объемов. Разделение на домены, имеющие определенные области границы с определенной

ориентацией, позволяет корректно формулировать математическую постановку задачи для уравнений конвекционной реакции-диффузии применительно к выбранным биологическим системам. Важнейшим аспектом, который необходимо учесть при этом, является определение конвекционного поля скоростей, влияющее на формирование пространственного распределения концентрации метаболитов в доменах структурно-функционального фантома. Решению данного вопроса посвящена следующая Глава.

Глава 4. Математические подходы для поиска конвекционного поля скоростей для различных биологических объектов³

В большинстве случаев моделирования распределения концентрации метаболитов в фантоме биологического объекта необходимо учитывать конвекционную составляющую потока. В зависимости от природы процесса, являющегося причиной движения среды, конвекционное поле может быть высокоамплитудным по среднему модулю скорости, как в случае течения крови в крупных сосудах, так и низкоамплитудным по данной переменной, как это наблюдается при описании конвекции в ISF.

Фактически существует несколько основных возможностей для реального учета конвекционного поля в численных расчетах и варианты выбора между ними рассмотрены в следующем разделе.

4.1. Выбор подхода к описанию конвекции в рассматриваемом фантоме биологического объекта

Для того чтобы получить поле скоростей для краевой задачи реакции-диффузии с конвекцией необходимо изначально выбрать подход, который наиболее оптимален

³ При подготовке данной главы диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:
Список на стр 339-343: [22-24], [29-31].

с учетом биологической и физической постановкой задачи. Тем не менее во многих случаях критерий выбора, откровенно говоря, очень размыт и даже иллюзорен. Прежде всего это относится к полю конвекции с низкой амплитудой модуля скорости. В этом случае можно использовать фиксированное значение вектора скорости по определенному направлению. Такой подход оправдан если рассматривается малый фантом, в котором выбранное направление никак не связано с особенностями самой системы. Иными словами, выделенный участок биологического объекта исходно не имеет какой-то принципиальной ориентации в пространстве, дающей основание для формулировки особой конвекционной задачи. В то же время для описания конвекции может быть использован и *закон Дарси* для пористых сред. В этом случае поле скорости будет предопределяться градиентом давления и в этом случае следует определять поверхности и их ориентацию в пространстве для того, чтобы формировать направление течения жидкости. Наконец для цели нахождения $\vec{u}$ можно воспользоваться постановкой краевой задачи для уравнения Навье-Стокса (1.30). В этом случае также следует находить ориентацию поверхностей доменов для задания граничных условий и определять их величину для валидации финальных значений скорости. Все три варианта возможны для рассмотрения в качестве стратегии описания конвекции в среде со сложной структурой. В то же время третий из перечисленных выше вариантов является по сути единственным, когда речь заходит об описании движения крови в кровеносном сосуде.

В этом случае как правило уже заранее определены поверхности, соответствующие входному и выходному потоку крови. Наибольшую роль подобная конвекция будет играть в сосудах большого диаметра – крупных артериях и аортах. В то же время именно в такого типа объектах практически не рассматривается задача о реакции-диффузии в окружающей ткани. Конвекция в данном случае служит одной из причин проявляющегося биофизического явления – порогового уровня калибра кровеносного сосуда, от которого можно рассматривать диффузию метаболитов из крови в ткани [231]

Здесь необходимо учитывать изменения вязкости жидкости в зависимости от участка внутри люмена сосуда. Кровь как суспензия обладает переменной вязкостью (максимальное значение коэффициента вязкости достигается на оси сосуда, минимальное – на стенке) [232, 233]. Явная зависимость наблюдаемой относительной вязкости крови от размера кровеносного сосуда (*эффект Фареуса–Линдквиста*) [234] является следствием существования безэритроцитного слоя плазмы в области гликокаликса [184, 235]. В таких случаях необходимо внимательно подходить к формированию поля скоростей для краевых задач реакции-диффузии с конвекцией поскольку сама вязкость будет не только определять течение жидкости, но напрямую связана с диффузионными свойствами среды.

Таким образом выбранная стратегия поиска (или задания) конвекционного поля в области моделирования является фундаментом для последующего анализа градиентов в фантомах объектов исследования. В следующем разделе будут рассмотрены примеры моделирования конвекционного поля с учетом заданной известной скорости движения среды.

4.2. Использование постоянного вектора скорости для моделирования конвекции

В том случае, когда моделируется небольшой участок биологического объекта и, как уже говорилось выше, нет точного указания на ориентацию доменов относительно перепада давления, обеспечивающего конвекцию, поле $\vec{u}$ можно задать путем векторного поля имеющего выделенное постоянное направление и некоторую фиксированную амплитуду $\langle |\vec{u}| \rangle$. Как правило такая постановка задачи справедлива при рассмотрении конвекции в интерстициальной жидкости паренхимы какого-либо органа. На Рисунке 47 представлены примеры поля скоростей, полученных для фантомов паренхимы мозга на основе 3D диаграмм Вороного и подробно описанных в Главе 3 (Раздел 3.3, 3.5).

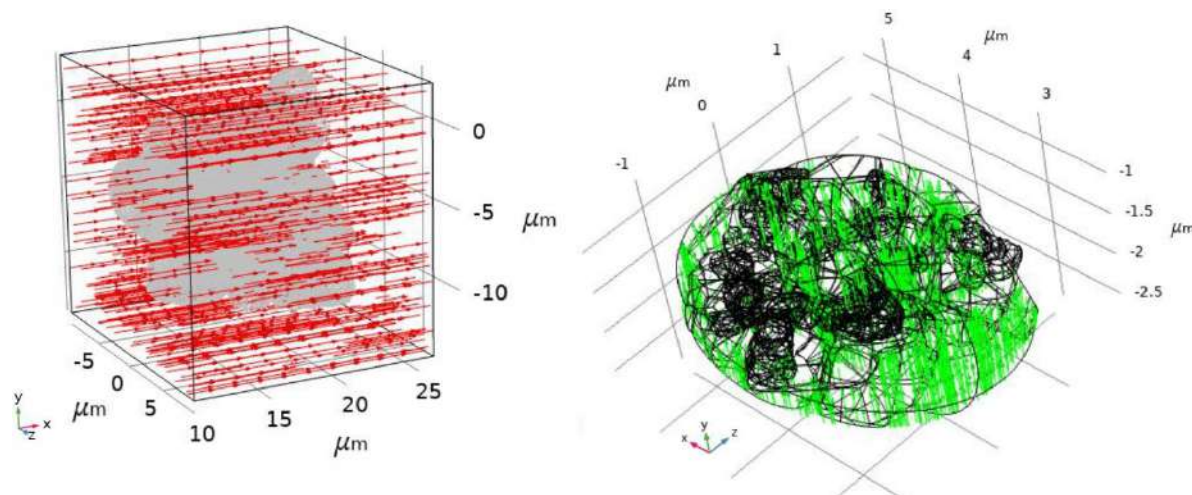


Рисунок 47. Конвекционное поле скоростей $\vec{u}$ для упрощенного (слева) и детального (справа) трехмерного фантома области паренхимы мозга на основе 3D диаграмм Вороного.

Для упрощенного фантома предполагалось, что направление течения жидкости коллинеарное оси X. Для фантома сложной структуры данное направление было выбрано коллинеарным оси Y. В обоих случаях модуль вектора скорости задавался на основании экспериментальных данных и составлял 5×10^{-7} м/с [236]. Фактически разнообразие вклада в общее распределение концентраций метаболитов от подобного постоянного поля будет предопределяться исключительно их градиентом. При этом немаловажно и то, что сам модуль вектора скорости в данном случае имеет малое значение в сравнении с возможными величинами уровня конвекции в биологических объектах – например кровеносных сосудов. Тем не менее фактор конвекции в данном случае обязательно нужно учитывать, поскольку он позволяет корректно задавать граничные условия (5.11) и (5.12). Причем первое из упомянутых можно рассматривать как наиболее подходящее для случая выделенной системы, при том, что второе условие содержит меньше параметров задаваемых исследователем из предположений и условий.

Данный подход, несмотря на его простоту, может быть вполне применим для описания конвекции в системах с медленными течениями и достаточно постоянными условиями относительно перепадов давления в рассматриваемой области моделирования во времени. Тем не менее если необходима возможность

учитывать изменения в конвекции, то следует воспользоваться одним из подходов, представленных в следующих разделах.

4.3. Применение закона Дарси для описания конвекционного поля скоростей для случая конвекции интерстициальной жидкости

В случае, когда диффузия метаболитов происходит в биологическом объекте, который можно описывать в приближении пористой среды, то поле скоростей в краевых задачах реакции-диффузии с конвекцией может быть получено с использованием закона Дарси:

$$\vec{u}(\vec{r}, t) = -\frac{\kappa_{medium}}{\mu_{medium}} \nabla p_{medium}(\vec{r}, t), \quad \nabla \cdot \vec{u}(\vec{r}, t) = 0, \quad \vec{r} \in \Omega \quad (4.15)$$

где κ_{medium} , μ_{medium} проницаемость и динамическая вязкость среды соответственно.

p_{medium} представляет собой давление в несжимаемой жидкости среды. Типичные значения параметров моделирования, применяемые для оценки конвекции в домене, соответствующем паренхиме в фантоме нейроваскулярной единицы представлен в Таблице 11.

Таблица 11. Физические параметры среды для домена паренхимы в фантоме нейроваскулярной единицы.

Обозначение	Описание	Значение	Ссылка литературы
ρ_{ISF}	Плотность интерстициальной жидкости	1000 кг/м ³	[236]
μ_{ISF}	Вязкость интерстициальной жидкости	7×10^{-4} кг/м/с	[236]
κ	Проницаемость по закону Дарси	6.5×10^{-15} м ²	[201]

Для того, чтобы провести численные расчеты и получить искомое поле скоростей выражение (4.15) должно быть дополнено граничными условиями:

$$p_{medium}(\vec{r}, t)|_{\vec{r} \in \partial\Omega^{in}} = p^{in}(t), p_{medium}(\vec{r}, t)|_{\vec{r} \in \partial\Omega^{out}} = p^{out}(t) \quad (4.16)$$

Поверхности $\partial\Omega^{in/out}$ определяются из биологической постановки задачи, формирующей домены фантома. В отличии от ситуации, представленной в предыдущем разделе, ориентация поверхностей в данном случае имеет значение относительно остальных доменов фантома. Зависимость от времени в условии (4.16) может присутствовать по причине воздействия внешних факторов, но возможна и постановка задачи с постоянными граничными условиями. Примерами реализации указанной постановки является модель диффузии в нейроваскулярной единице, реализованная на уровне капилляра [195]. В данном случае воздействие течения крови в сосуде на стенку эндотелия можно считать незначительным и тем самым задавать постоянное значение перепада давлений в условии (4.16). Результаты моделирования конвекционного поля для фантома единичной симметричной/асимметричной бифуркации (Рисунок 26) представлены на Рисунке 48. Значения граничных условий приведены в Таблице 12.

Таблица 12. Граничные значения давления для выражения (4.16) в случае моделирования нейроваскулярной единицы на уровне капилляра.

Параметр	Значение	Поверхность
$p^{in}(t)$	$\alpha \cdot p_0$	$\partial\Omega^{in}$
$p^{out}(t)$	$(\alpha - \Delta\alpha) \cdot p_0$	$\partial\Omega^{out}$
p_0	740 Па ¹	
α	1.0	
$\Delta\alpha$	9×10^{-4}	

¹ Значение, соответствующее осмотическому давлению интерстициальной жидкости в мозге [236].

Расчеты выполнены в модуле Darcy's law (dl) of COMSOL Multiphysics ver. 5.5. на Сетке «Extra fine» (Минимальный размер элемента 0,075 мкм, Максимальный размер элемента 1,75 мкм). Среднее значение $\langle |\vec{u}| \rangle$ составляет $4,97 \times 10^{-7}$ м/с и $4,94 \times 10^{-7}$ м/с для домена, соответствующего паренхиме в симметричной и асимметричной бифуркации соответственно. Данные значения находятся в

отличном согласии с экспериментальной оценкой среднего уровня конвекции, указанного ранее [236]. Области повышенной скорости конвекции, наблюдаемые в местах входа и выхода доменов сосудов из фантома обусловлены сближением поверхностей $\partial\Omega^{in}$ и $\partial\Omega^{out}$ на этих участках. При этом следует отметить, что экспериментально наблюдают довольно значительную вариацию возможной скорости конвекционного потока в паренхиме [237], поэтому подобные изменения можно рассматривать как возможный вариант нормы.

Приведенный выше пример показывает в каком-то смысле схожую картину конвекционного поля с уже рассматриваемым ранее случаем постоянного вектора скорости, поскольку при постоянных значениях давления будут рассчитываться постоянные значения скорости в домене. Даже если при изменении скорости кровотока учитывать изменение пристеночного давления, то для случая капилляров этот процесс будет не ярко проявляться. В то же время весьма важен случай, когда возникает реальная зависимость от времени в условии (4.16).

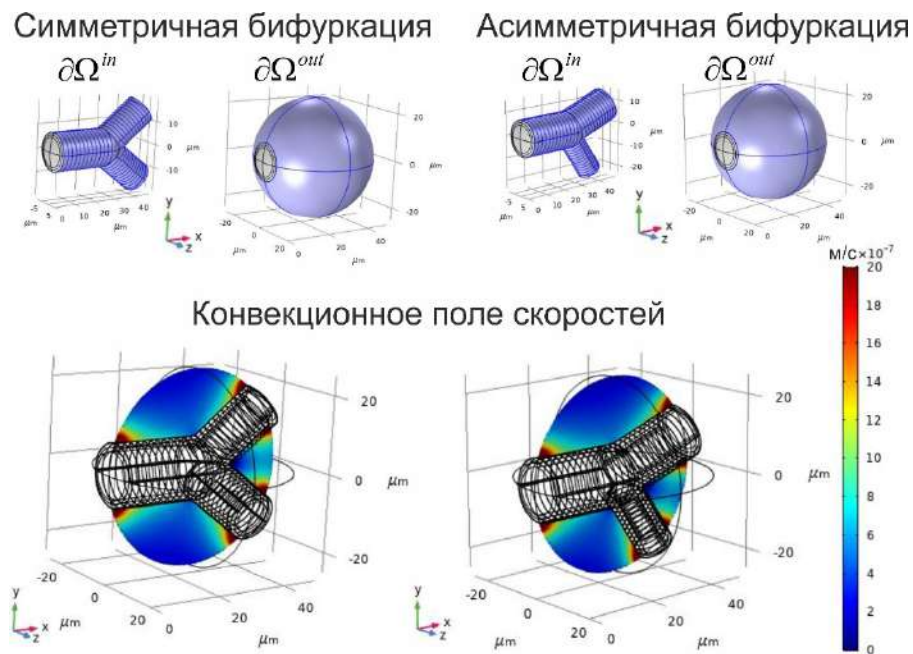


Рисунок 48. Конвекционное поле скоростей $\vec{u}$ для симметричной (слева) и асимметричной (справа) бифуркации капилляра нейроваскулярной единицы.

Данная ситуация соответствует более крупным сосудам (артериолам и малым артериям), в которых уже наблюдается более выраженное изменение давления на стенки эндотелия при изменении скорости течения крови. Вычисления

конвекционного поля в домене по закону Дарси (4.15) при условии зависящего от времени значения давления на границе выполнены для фантома малой артерии, описанной в Главе 3 (Рисунки 18-20). Граничные условия в (4.16) принимают вид:

$$\begin{aligned} p_{medium}(\vec{r}, t) &= f_{pulse/shift}^{wall}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_{EN}^{L_{in}}; \\ p_{medium}(\vec{r}, t) &= p_{out}, \vec{r} \in \partial\Omega_{TA}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{out}}; \end{aligned} \quad (4.17)$$

где $f_{pulse/shift}^{wall}(t)$ - зависимости от времени, полученные в результате расчета конвекционного поля в сосудах, а p_{out} - некоторое постоянное давление в ткани. В рассматриваемых условиях (4.17) вариант пульсового изменения давления будет соответствовать более крупным сосудам, хотя возможна реализация подобного сценария и для сосуда малого калибра. Физическая постановка задачи позволяет рассматривать подобные события. Параметры среды, используемые при получении конвекционного поля скоростей в доменах, окружающих люмен кровеносного сосуда представлены в Таблице 13. Несложно видеть, что проницаемость оболочек существенно различается. Следствием этого является значительная неоднородность поля скоростей в области внутренней эластической мембраны, полученная при численном решении задачи (4.15, 4.17) (Рисунок 49). При этом динамика амплитуды конвекции задается величиной $f_{shift}^{wall}(t)$ и дает возможность оценивать конвекционную составляющую при различном течении крови в сосудах, формирующем давление у его стенки.

Таблица 13. Параметры среды доменов 3D фантома отрезка малой артерии, используемые для нахождения конвекционного поля по (4.15).

Параметр	Значение	Ссылка и комментарии
p_{out}	3999.7 Па	[238]
μ_{medium}	0.72×10^{-3} г/(мм·с)	[239]
κ_{medium}^{EN}	$4,32 \times 10^{-15}$ мм ²	[239]
κ_{medium}^{TI}	$2,00 \times 10^{-10}$ мм ²	[239]
κ_{medium}^{IEL}	$4,392 \times 10^{-13}$ мм ²	[239]
κ_{medium}^{TM}	$2,00 \times 10^{-12}$ мм ²	[239]
κ_{medium}^{TA}	$5,061 \times 10^{-11}$ мм ²	Среднее значение

Полученные в данном разделе поля скоростей для построенных 3D фантомов позволяют учитывать конвекцию при численном решении краевых задач для уравнений реакции-диффузии с конвекцией. Использование закона Дарси вполне оправдано, когда рассматриваемые биологические объекты имеют сложную структуру, описываемую пористой средой. Сама постановка задачи предполагает, что домен, в котором происходит конвекция обладает определенным пространством для прохождения жидкости и препятствиями, которые этот процесс тормозят. При этом в отличие от реакции-диффузии конвекционное поле всегда будет находится строго в области свободного прохождения потока.

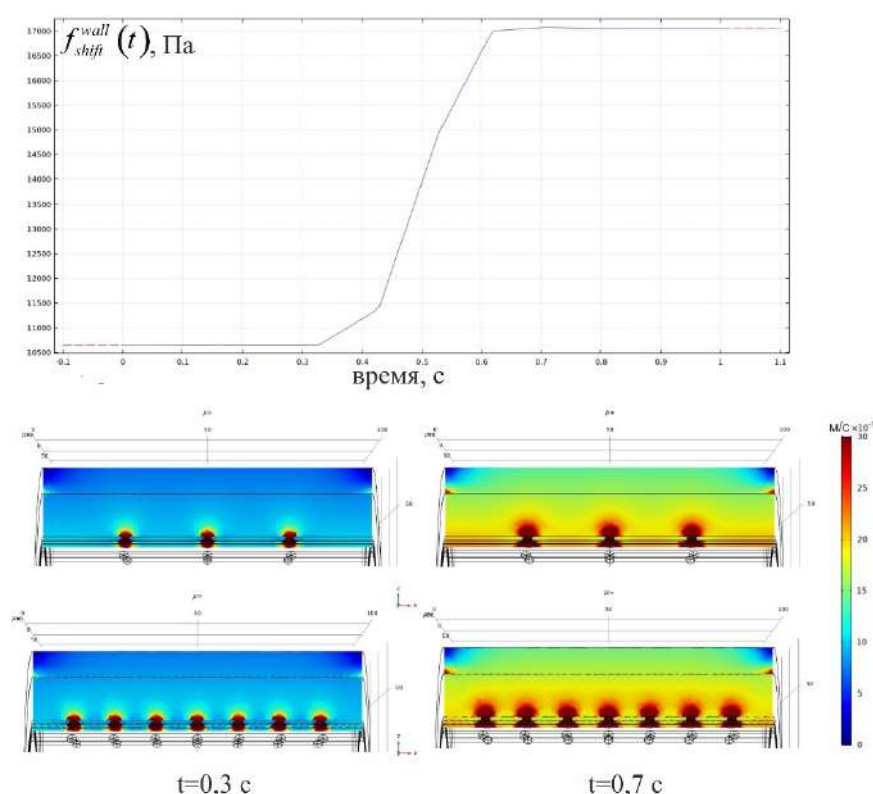


Рисунок 49. Конвекционное поле скоростей $\vec{u}$ для доменов $\Omega \setminus (\Omega_{BF} \cup \Omega_{ESG})$ 3D цифрового фантома малой артерии с низкой (верхние паттерны) и высокой (нижние паттерны) фенестрацией внутренней эластической мембраны.

В то же время в ряде случаев конвекция может иметь столь характерное направление, амплитуду и характеристики, что следует использовать подходы классической гидродинамики, сопряженные с описанием течения жидкости. Данному вопросу посвящен следующий раздел.

4.4. Использование решения краевой задачи для уравнения Навье-Стокса при описании конвекционного поля в отдельных доменах цифрового фантома биологического объекта

В большом количестве биологических постановок задач существуют такие формулировки, при которых в определенный доменах финального фантома будет необходимо количественное описание конвекционного процесса, вносящего значительный вклад в распределение концентраций метаболитов. Довольно часто в таких ситуациях речь может идти об описании участка кровеносной системы. Примеры подобных созданных фантомов представлены в Главе 3. Основным подходом для описания процесса конвекции в данном случае является решение краевой задачи для уравнения Навье-Стокса (1.30) [240, 241], которая может быть сформулирована для случая ньютоновской [242] и неньютоновской [243, 244] жидкости. В то время как плазма представляет собой существенно ньютоновскую жидкость, в целом кровяной поток имеет все признаки неньютоновской жидкости, такие как уменьшение вязкости при увеличении скорости сдвига (shear thinning), тиксотропию, вязкоэластичность и пороговое значение для сдвига (yield stress) [245, 246]. Хотя для крупных артерий существует возможность описывать течение крови с помощью поля скоростей ньютоновской жидкости на основе усредненной скорости сдвига [247], неньютоновские эффекты в большей степени проявляются при описании потоков в малых и мелких сосудах [248] по причине нарушения предположения непрерывности среды на малых масштабах для таких дисперсных сред, какой является кровь [246]. С учетом положений, представленных выше нестационарное уравнение Навье-Стокса (1.30) для несжимаемой жидкости следует рассматривать в виде [249, 250]:

$$\begin{aligned} \rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} &= -\nabla p + \nabla \left(\mu (|\dot{\gamma}|) (\nabla \cdot \vec{u} + (\nabla \cdot \vec{u})^T) \right); \\ \dot{\gamma} = 2\varepsilon = \nabla \cdot \vec{u} + (\nabla \cdot \vec{u})^T, |\dot{\gamma}| &= \sqrt{2(\varepsilon : \varepsilon)}; \\ \nabla \cdot \vec{u} &= 0; \end{aligned} \quad (4.18)$$

где $\vec{u}$ скорость в системе координат, ε обозначает тензор скорости деформации, p , t , ρ обозначают давление, время и плотность жидкости соответственно. Для крови плотность была измерена во многих экспериментах причем в большинстве случаев она находится в диапазоне от 1029 кг/м³ [247, 251] до 1087 кг/м³ [252], хотя приводятся данные как меньших (1000 кг/м³), так и больших (1410 кг/м³) значений [253, 254]. Сопоставляя (1.30) и (4.18) легко видеть, что специфической особенностью неньютоновской жидкости является зависимость динамической вязкости от скорости сдвига $|\dot{\gamma}|$. Существует довольно много различных гипотез, описывающих в явном виде зависимость динамической вязкости от $|\dot{\gamma}|$ [250, 255]. Ниже приведены основные виды подобных моделей, используемых при численных расчетах конвекции неньютоновской жидкости в доменах:

$$\mu(|\dot{\gamma}|) = k|\dot{\gamma}|^{n-1} \quad \text{Степенная модель} \quad (4.19a)$$

$$\mu(|\dot{\gamma}|) = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left[1 + (\lambda \dot{\gamma})^2 \right]^{(n-1)/2} \quad \text{Модель Карро} \quad (4.19б)$$

$$\mu(|\dot{\gamma}|) = \mu_{\infty} + \frac{(\mu_0 - \mu_{\infty})}{\left[1 + \left(\frac{\dot{\gamma}}{\gamma_c} \right)^n \right]} \quad \text{Модель Кросса} \quad (4.19в)$$

$$\mu(|\dot{\gamma}|) = \mu_p \left(1 - \frac{1}{2} \frac{k_0 + k_{\infty} \sqrt{|\dot{\gamma}|/\gamma_c}}{1 + \sqrt{|\dot{\gamma}|/\gamma_c}} \phi \right)^{-2} \quad \text{Модель Куемада} \quad (4.19г)$$

где μ_{∞} соответствует постоянной предельной величине, когда кровь можно рассматривать как ньютоновскую жидкость, μ_0 - вязкость крови при нулевой скорости сдвига, μ_p - вязкость плазмы для значения гематокрита ϕ , λ - временная константа связанная с изменением вязкости при изменении скорости сдвига и наконец k, k_0, n, γ_c представляют собой параметры моделей [256].

Каждая из представленных в выражениях (4.19а-г) зависимостей до некоторой степени лучше описывает отдельные свойства крови как текучей жидкости. Данные свойства имеют определенное биологическое и медицинское значение.

Ранее было показано, что неньютоновская природа течения крови является регуляторным фактором, уменьшающим сопротивление потока и напряжение сдвига на стенке, показывая тем самым важнейшее значение изменение вязкости при увеличении скорости сдвига при течении крови в стенозирующих сосудах [257]. Более того кровь обычно рассматривается исключительно как *псевдопластичная жидкость* (shear thinning fluid) особенно при стационарных условиях [258]. Поэтому именно это свойство крови можно считать как наиболее значимое проявление неньютоновских свойств [246]. В соответствии с анализом литературы можно заключить, что наилучшим образом псевдопластичность (shear thinning) описывает модель Карро, в то время как для описания свойства порогового сдвига (yield stress) лучше использовать модель Кассона. [245, 246].

Для моделирования конвекции в соответствии с уравнением (4.18) в приближении (4.19б) в доменах люмена кровеносных сосудов использовались следующие параметры, представленные в Таблице 14.

Таблица 14. Параметры среды доменов люмена 3D фантома кровеносного сосуда в окружающей ткани.

Обозначение	Описание	Значение	Ссылка литературы
ρ_{blood}	Плотность крови	1070 кг/м ³	[249]
μ_{∞}	Предельное значение вязкости ньютоновской жидкости	3.45×10^{-3} Па×с	[256]
λ	Константа времени в модели Карро	3.131 с	[256]
μ_0	Вязкость при нулевой скорости сдвига	5.6×10^{-2} Па×с	[256]
n	Постоянная в модели Карро	0.3568	[256]

На следующем этапе для формулировки краевой задачи необходимо сформулировать граничные условия. В случае моделирования конвекции в доменах соответствующих люмену сосудов на торцевых поверхностях наиболее рационально задавать величины давления. В Главе 3 были построены фантомы для нейроваскулярной единицы и отрезка малой артерии. В каждом из этих случаев на

поверхности, в которую входит поток крови будет задаваться избыточное давление, а на выходной торцевой поверхности (или поверхностях) будет задаться пониженное давление. Биологическая значимость подобного подхода состоит в том, что, задавая различные функции и параметры можно описывать различные ситуации состояние гемодинамики в сосуде.

Рассмотрим пример простейшего домена, соответствующего 3D фантому, описанному на Рисунке 21 (нейроваскулярная единица на уровне капилляра без бифуркации). Хотя точные значения давления на уровне микроциркуляции не вполне определены, начальное значение давления в капилляре можно зафиксировать $p_0 = 18.5$ мм Рт ст. и добавленное изменение давлений на торцевых поверхностях $\Delta p = 10$ Па создаст основу для течения крови на данном участке между поверхностью с **входным** (p_{in}) и **выходным** (p_{out}) давлением. Для того, чтобы смоделировать изменения кровотока необходимо добавить ступенчатую функцию $f_{shift}^{dec/inc}(t)$, которая изменит величины как p_0 так и Δp . Окончательное выражение для граничного условия имеют вид:

$$\begin{aligned} p_{in} &= (p_0 + \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_I^{S'}; \\ p_{out} &= (p_0 - \Delta p) f_{shift}^{dec/inc}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_I^{S''}; \\ f_{shift}^{dec}(t) &= \begin{cases} 1, & t < t_0; \\ 1 - \delta(t), & t \geq t_0; \end{cases} \\ f_{shift}^{inc}(t) &= \begin{cases} 1, & t < t_0; \\ 1 + \delta(t), & t \geq t_0; \end{cases} \quad \forall t: \delta(t) \in [0, a]; \quad 0.5 \leq a < 1; \\ \vec{u} &= 0, \vec{r} \in \partial\Omega_I^H; \end{aligned} \tag{4.20}$$

Функции $f_{shift}^{dec/inc}(t)$ представлены на Рисунке 50. Рассматриваемый диапазон по времени составляет секунды с точкой сдвига $t_0 = 2c$. В биологической системе переход всегда имеет определённую лаг-фазу, которая моделируется зависящей от времени функцией ($\delta(t)$), позволяющей сгладить переход в области Δt . Область рассмотрения составляет от 1,5 до 2,5 секунд, поскольку в этом промежутке происходят все переходные процессы, связанные с конвекцией на данном отрезке сосудов.

Решение краевой задачи (4.18-19б-20) позволяет получить конвекционное поле скоростей в домене люмена капилляра. Временные зависимости изменения данного поля представлены на Рисунке 51. Выбранные параметры давления в рассматриваемом домене позволяют получить распределение скоростей со средним значение $\langle \bar{u} \rangle (1.28 \pm 0.06 \text{ мм/с})$ соответствующему экспериментальным данным $(1.60 \pm 0.70 \text{ мм/с [259]; } 2.03 \pm 1.42 \text{ мм/с [260]; } 0.99 \pm 0.17 \text{ мм/с [261]})$.

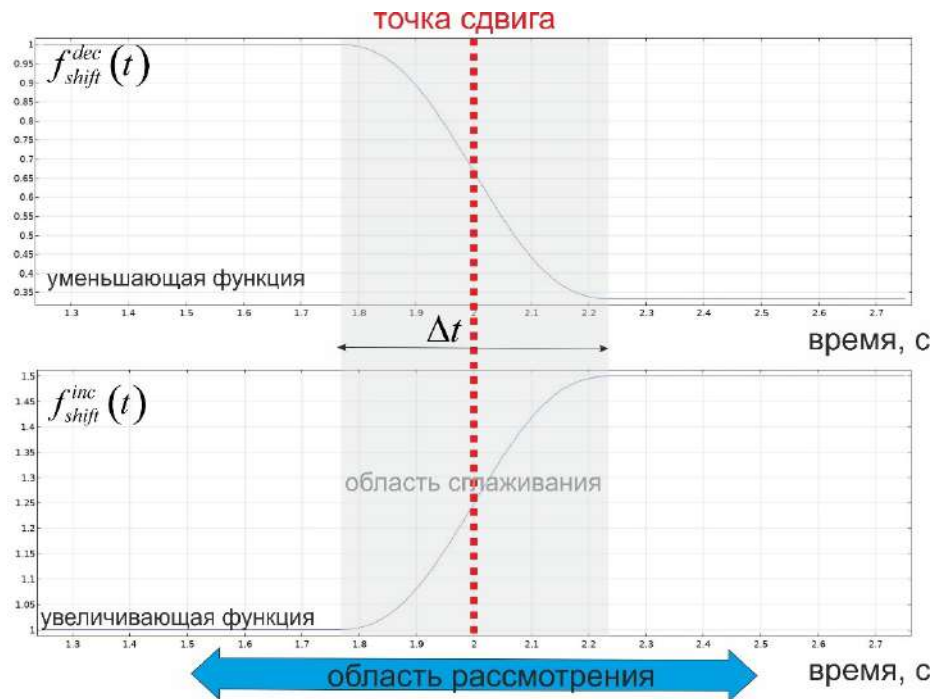


Рисунок 50. Функции, моделирующие изменения давления на входных и выходных поверхностях домена, соответствующего люмену капилляра в фантоме нейроваскулярной единицы.

Несмотря на то, что переход в изменении гемодинамики реализован для достаточно узкого временного интервала, данные поля скоростей позволяют учитывать конвекцию для множества реальных состояний сосудистой системы, поскольку в данном случае важным компонентом является непосредственно паттерн состояния конвекционного поля. Каждое из переходных состояний при изменении разности давлений будет соответствовать некоторому стабильному состоянию кровотока, которое может реализовываться в люмене и сохраняться определенное время. Для капилляров будет характерно медленное течение крови, причем для случая наименьшего калибра сосуда гидродинамический подход

следует заменить на описание механики движения сложно деформированного тела [262].

Представленный в (4.20) способ задания граничных условий в краевой задаче для уравнения (4.18) в предположении (4.19б) является универсальным для капилляров и мелких артериол, в том случае если можно варьировать и значение давления, и его градиент на границах. Как правило подобный подход будет оправдан, если сама величина давления может варьироваться и не является критическим параметром биологического процесса при моделировании гемодинамики.

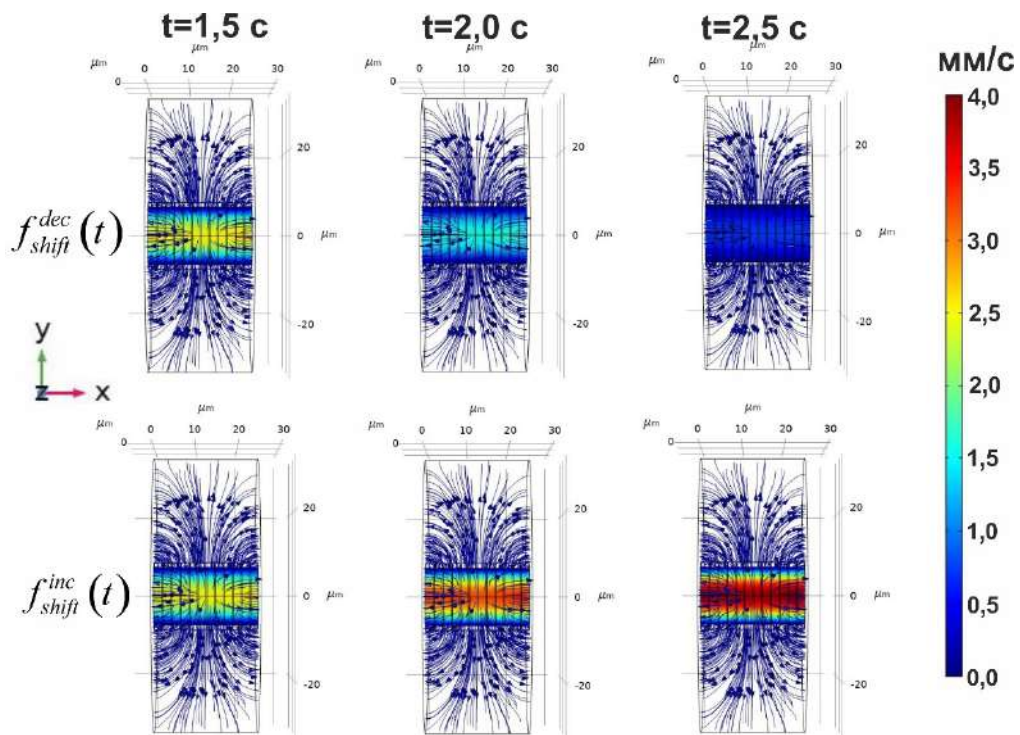


Рисунок 51. Изменение конвекционного поля скоростей в домене, соответствующем люмену капилляра фантома нейроваскулярной единицы. Представлены паттерны в определенные моменты времени для функций понижающих (верхняя часть рисунка) и повышающих (нижняя часть рисунка) разницу давлений в сосуде. На рисунке представлен центральный срез в плоскости ХУ, а также направление (синие стрелки) конвекционного поля скоростей в доменах полученное по закону Дарси (см. Раздел 4.3).

В то же время в большинстве случаев мелких и средних сосудов значение p_0 рассматривается как показатель, связанный с физиологическими функциями кровеносной системы. Для моделирования изменения кровотока в этом случае граничное условие должно быть модифицировано. Рассмотрим это на примере уже

описанного в Главе 3 фантома малой артериолы. В этом случае возможно несколько вариантов граничных условий.

Для более крупных сосудов будет характерно наличие пульсовой волны, которую можно описать с помощью условия:

$$\begin{aligned} p_{in} &= p_0 + \frac{\Delta p_d^{\min} \cdot f_{pulse}(t)}{2p_{ref}}, \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}}); \\ p_{out} &= p_0 - \frac{\Delta p_d^{\min} \cdot f_{pulse}(t)}{2p_{ref}}, \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{out}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}}); \\ \vec{u} &= 0, \vec{r} \in \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}}; \\ t &\geq 0 \end{aligned} \quad (4.21)$$

где p_0 , p_{ref} представляют собой величины давления, определяемые по экспериментальным данным для данного диаметра сосуда d . Функция $f_{pulse}(t)$ задает временные изменения давления на границе домена, имитируя прохождение пульсовой волны. Следует отметить, что для большинства калибров сосудов экспериментально получены значения как самих давлений в люмене сосуда, так и значения скоростей, причем обе физические величины варьируются от минимальных значений до максимальных [263]. Для домена рассматриваемого фантома $\Delta p_d^{\min}$ может быть оценочно рассчитана по закону Пуазейля [264]. С учетом неньютоновских свойств жидкости, а также вариативности величины потока жидкости в домене значение $\Delta p_d^{\min}$ используется как оценочное значение, формирующее возможное поле скоростей. Примечательно, что несмотря на то, что $f_{pulse}(t)$ строго говоря является периодической функцией, для описания свойств конвекционного поля достаточно рассмотрения одного периода.

При рассмотрении более мелких сосудов пульсовая волна не будет наблюдаться так явно. В этом случае характерно стабильное течение крови с возможным переходом от низкой скорости к высокой и обратно. Граничное условие на давление можно сформулировать в следующем виде:

$$\begin{aligned}
p_{in} &= p_0 \left(1 + (\alpha_d - 1) \cdot f_{shift}(t) \right) + \tilde{p}(t), \quad \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}}) \\
p_{out} &= p_0 \left(1 + (\alpha_d - 1) \cdot f_{shift}(t) \right) - \tilde{p}(t), \quad \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{out}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}}) \\
\tilde{p}(t) &= \left(\frac{\Delta p_d^{\min}}{\beta'_d} + \left(\frac{\Delta p_d^{\max}}{\beta''_d} - \frac{\Delta p_d^{\min}}{\beta'_d} \right) \cdot f_{shift}(t) \right); \\
\vec{u} &= 0, \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}}; \\
t &\geq 0
\end{aligned} \tag{4.22}$$

В данном условии $\alpha_d, \beta'_d, \beta''_d$ - эмпирические параметры, обеспечивающие переход от одних условий течения крови в сосуде к другим. Легко видеть, что при выполнении $f_{pulse}(t) \equiv p_{ref}$ и $f_{shift}(t) \equiv 0$, $\beta' = 2$ условия (4.21-22) 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 (4.21-22), что в практическом плане удобно делать путем численного моделирования изолированного домена с конвекцией. Алгоритм данного процесса представлен на Рисунке 52. Изначальный выбор физических параметров продиктован биологической постановкой задачи и выбором диаметра и длины рассматриваемого сосуда. Подбор параметров для любого типа граничного условия всегда осуществляется как последовательное сопоставление средних значений численного моделирования и практического эксперимента.

Особенностью разработанного алгоритма является то, что подбор параметров для условий (4.21-22) будет практически не зависеть от диаметра кровеносного сосуда и длины рассматриваемого участка. Численный расчет решения краевой задачи (4.18-4.19б, 4.21/22) в отдельном домене всегда является значительно менее затратным нежели решение краевой задачи для уравнений реакции-диффузии с конвекцией. При этом валидация параметров с использованием мультифизических решателей позволит в дальнейшем запустить комплексный расчет нескольких процессов.

Кроме того следует обратить внимание, что поскольку конвекционное поле $\vec{u}$ будет напрямую задействовано в граничном условии (5.11), то сходимость итерационного процесса численных методов и само существование решения

краевой задачи для уравнения реакции-диффузии зависит от точности и корректности подбора параметров, формирующих потоки псевдопластичной жидкости в домене.

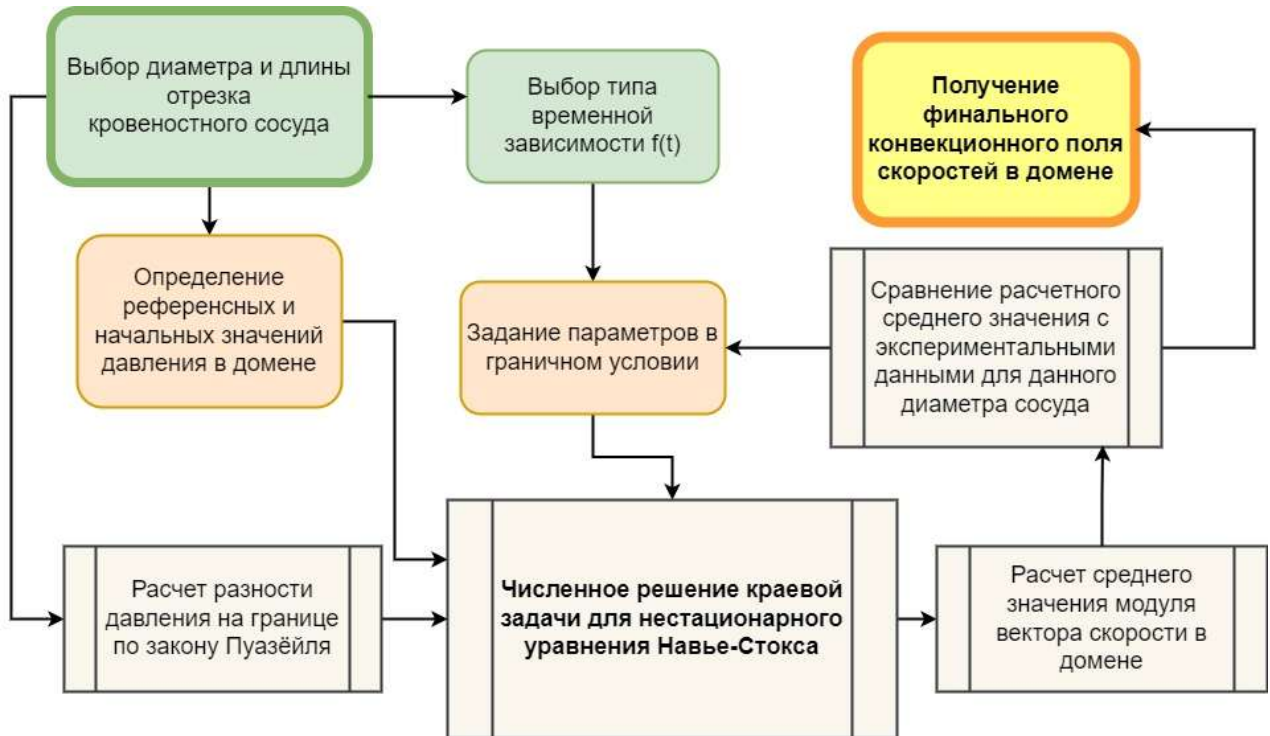


Рисунок 52. Алгоритм валидации параметров граничных условий для краевой задачи уравнения Навье-Стокса в случае моделирования конвекции в цифровом домене, соответствующему люмену отрезка кровеносного сосуда.

Результаты валидации параметров граничных условий для цифрового фантома отрезка малой артерии, диаметром 80 мкм представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Параметры граничных условий для давления на поверхности домена люмена 3D фантома малой артерии диаметром 80 мкм.

Обозначение	Описание	Значение	Ссылка литературы
p_{ref}	Референсное значение давления	10666 Pa	[263]
p_0	Начальное значение давления	10661 Pa	[174]
$\Delta p_{80\mu m}^{min}$	Изменение давление по закону Пуазёйля для минимальной скорости течения крови	3,875 Pa	[174]
$\Delta p_{80\mu m}^{max}$	Изменение давление по закону Пуазёйля для	5,99 Pa	[174]

максимальной скорости
течения крови

$\alpha_{80\mu m}$	Эмпирический коэффициент	1,6	[174]
$\beta'_{80\mu m}$	Эмпирический коэффициент	2,6	[174]
$\beta''_{80\mu m}$	Эмпирический коэффициент	2,7	[174]

Используя параметры граничных условий, полученных по алгоритму валидации для отрезка малой артерии диаметра 80 мкм, можно получить конвекционное поле скоростей, а также и другие характеристики течения неньютоновской жидкости. Для этой цели следует применить зависимости $f_{pulse}(t)$ и $f_{shift}(t)$, которые в явном виде представлены на Рисунке 53.

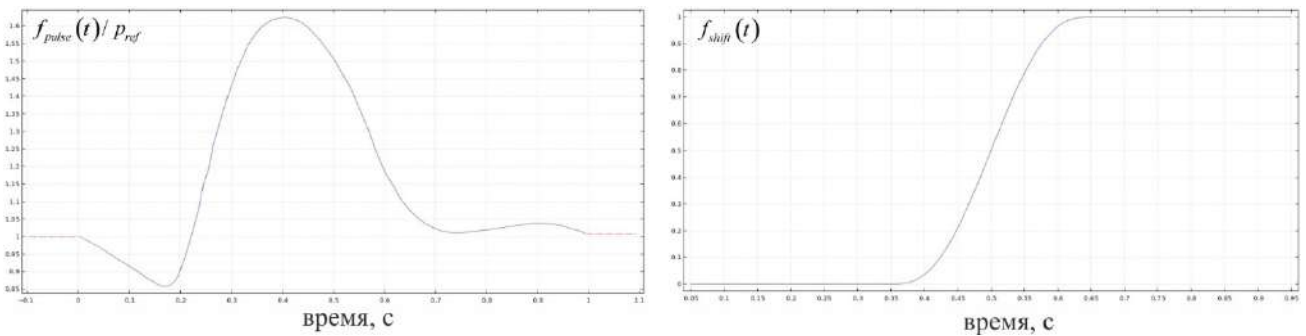


Рисунок 53. Временные функции для условия по давлению на границе домена, соответствующего люмену кровеносного сосуда в случае пульсового (слева) и сдвигового (справа) типа временного изменения параметра.

Динамика изменения профиля скорости и напряжение сдвига в цифровом домене, соответствующем люмену артерии, в результате решения краевой задачи (4.18-196,4.21) представлена на Рисунке 54. Легко видеть, что представленные величины изменяют свои значения в соответствии с пульсовым изменением амплитуды давления на границе. При этом в распределении скорости наблюдается типичное возрастание ее модуля вблизи центральной оси. Следует заметить, что динамика временных изменений при пульсовой волне будет очевидно сходной со сдвиговой функцией с последующей характерной обратной динамикой. Можно также обратить внимание на то обстоятельство, что фактическое отсутствие пульсовой волны на мелких сосудах может совмещаться с динамическим изменением давления, не имеющим определенного периода. Имитация как пульсовой, так и сдвиговой зависимости от времени представляет собой возможный инструмент для анализа различных состояний гемодинамики.

Параметры течения крови являются важным компонентом, управляющим целым рядом биологических проявлений в сосудистой системе. В частности напряжение сдвига напрямую связано с активностью продукции сигнального медиатора (оксида азота) в слое эндотелия [265]. Аналогично можно получить распределения конвекционного поля для случая временного сдвига давления на границе.

Подобные зависимости представлены на Рисунке 55. Соответствующие изменения в коротком временном отрезке позволят увидеть возможную динамику течения крови для выбранного диаметра сосуда, что в принципе охватывает весь диапазон экспериментально полученных скоростей. Для анализа распределения концентраций метаболитов в сосудистой стенке вполне достаточно использовать конвекционные поля с предельными значениями амплитуды скорости течения крови. Для рассматриваемого примера это паттерны моментов времени 0,3 с и 0,7 с соответственно. Еще один важный пример граничных условий для задачи (4.18-19б) состоит в возможной оценке значений давления на входных и выходных поверхностях в разветвлённой кровеносной сети. В силу геометрических особенностей системы практически всегда можно будет однозначно указать входную поверхность на материнской ветви, а далее выходные поверхности будут формироваться в зависимости от степени бифуркации сосудистого дерева. При определенной схожести с рассматриваемыми ранее условиями у подобных фантомов есть определенные особенности.

В общем случае форма граничного условия для краевой задачи уравнения Навье-Стокса для некоторого участка кровеносной сети имеет вид:

$$\begin{aligned}
 p_{in} &= \alpha_d \cdot (p_0 + \beta'_d \cdot \Delta p_d \cdot f_{pulse}(t)), \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{in}}) \\
 p_{out}^i &= \alpha_d \cdot (p_0 - \beta_d^i \cdot \Delta p_d \cdot (1 - \delta_d^i \cdot f_{shift}(t))), \vec{r} \in (\partial\Omega_{BF}^{S_{out}^i} \cup \partial\Omega_{ESG}^{S_{out}^i}) \\
 \vec{u} &= 0, \vec{r} \in \partial\Omega_{ESG}^{L_{out}}; \\
 i &= 1, \dots, N; \quad t \geq 0
 \end{aligned} \tag{4.23}$$

В самом простом случае, когда $f_{pulse}(t) \equiv 1$ и $\delta_d^i \equiv 0$, то на границе будут зафиксированы неизменные разности давлений. В иных случаях условие (4.23) позволит учесть как пульсовую волну для крупных сосудов, так и смоделировать возможное падение кровотока в одной или нескольких ветвях. Валидацию

параметров граничного условия следует проводить с учетом алгоритма, представленного на Рисунке 52.

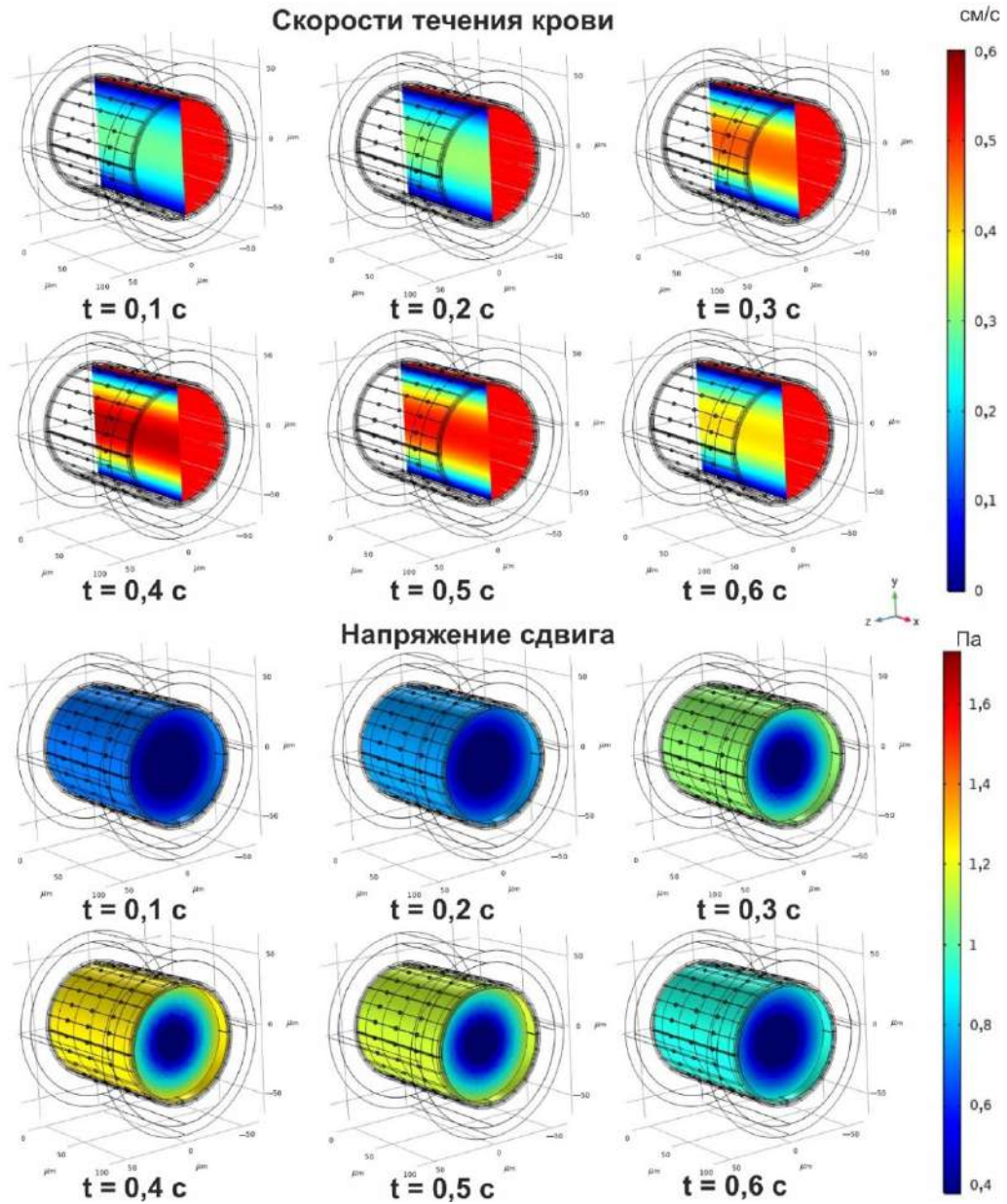


Рисунок 54. Изменения физических величин для Ω_{BF} и Ω_{ESG} в случае пульсовой волны давления. В верхней части представлена временная динамика скорости течения крови в центральном срезе домена. Красные линии за срезом указывают линии направления течения для скорости крови в домене. В нижней части показано напряжение сдвига в домене и на $\partial\Omega_{EN}^{L_{in}}$. Изображенная геометрия соответствует низкому уровню фенестрации внутренней эластической мембраны [174].

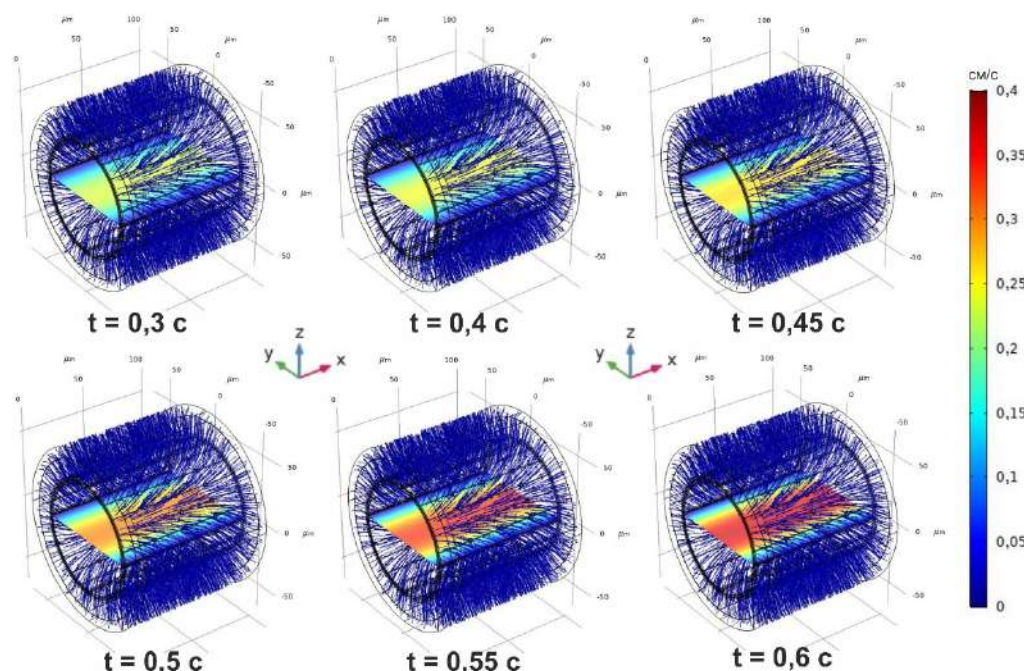


Рисунок 55. Динамика изменения конвекционного поля скоростей течения крови при временном сдвиге давления на поверхности домена в сторону увеличения разности значений. Паттерны приведены совместно с направлением линий конвекционного поля в других доменах, полученном по закону Дарси (синие стрелки).

Пример подобного определения параметров для фантома симметричной/асимметричной бифуркации капилляров в нейроваскулярной единице с геометрическими параметрами указанными в Таблицах 5 и 7 представлен в Таблице 16.

Таблица 16. Параметры граничного условия (4.23) для случая симметричной и асимметричной бифуркации капилляра.

Параметр	Значение	Примечание
α_d	2,0	$f_{pulse}(t) \equiv 1$
β'_d	1.0	Симметричная бифуркация
β'_d	1,3294	Асимметричная бифуркация
$\beta_d^{1,2}$	1,6	Симметричная бифуркация
β_d^1	1,0	Асимметричная бифуркация (большая ветвь)
β_d^2	2,0	Асимметричная бифуркация (малая ветвь)
δ_d^1	0	Асимметричная бифуркация (большая ветвь)
δ_d^2	1	Асимметричная бифуркация (малая ветвь)

Результаты решения краевой задачи (4.18-19б, 4.23) для параметров, представленных в Таблице 16 для случая физических параметров давления $p_0 = 18.5$ мм Рт ст. и $\Delta p = 10$ Па показаны на Рисунке 56.

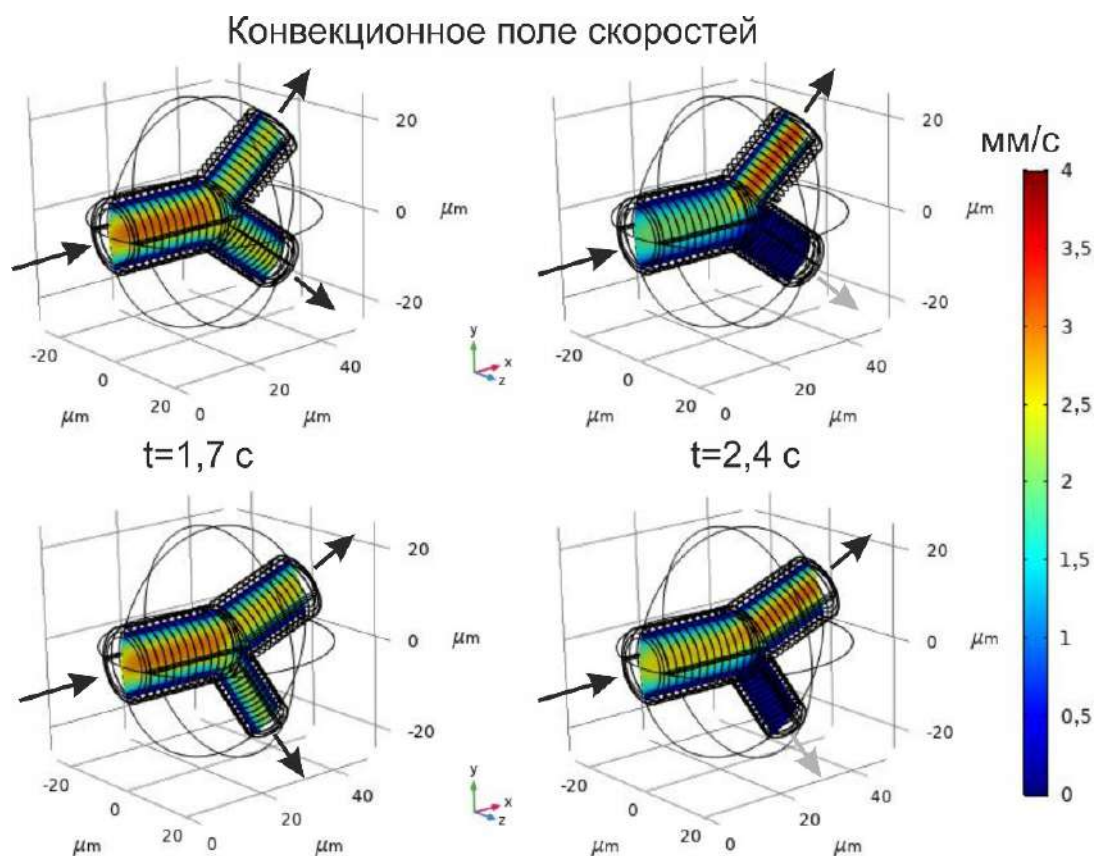


Рисунок 56. Динамика изменения конвекционного поля скоростей течения крови при падении кровотока в дочерней ветви на примере единичной симметричной (вверху) и асимметричной (внизу) бифуркации капилляра для фантома нейроваскулярной единицы. Стрелки указывают направление течения крови.

Характерной особенностью при падении потока в одном из капилляров является увеличение амплитуды течения крови в оставшейся дочерней ветви, обусловленное тем обстоятельством, что при фиксированной разнице давления в домене с меньшим радиусом поток будет выше. Примечательно, что в условии (4.23) присутствуют временные зависимости как для пульсовой волны, так и для сдвига, однако их смысл совершенно различный. Пульсовая функция будет характеризовать физиологические перепады давления в самой крупной ветви сдвигая постепенно волну в сторону более высокого порядка бифуркаций, при этом

функция сдвига нужна только для того, чтобы имитировать возрастание давление в сосуде с последующим паталогическим торможением кровотока.

Рассматривая области применимости задач конвекции, необходимо отметить, что не существует четкого количественного критерия на основе амплитуды модуля скорости конвекционного потока для выбора между использованием закона Дарси или краевой задачи для уравнения Навье-Стокса. Критерием может служить детализация пространственной геометрии и наполнение доменов. В частности для домена описывающего паренхиму мозга наряду с краевой задачей (4.15-16) для описания лимфатических потоков используется постановка задачи (4.18) позволяющая показать преимущественное значение диффузии в сравнении с конвекцией [266] [267]. Еще одним примером эффективного использования краевой задачи для уравнения Навье-Стокса является моделирование конвекции в фантоме геометрического синапса. В этом случае конвекция описывается течением ньютоновской жидкости (т.е. задача ставится без условий 4.19, в предположении $\mu(|\dot{\gamma}|) \equiv \mu$). Граничное условие следует сформулировать следующим образом:

$$\begin{aligned} p_{in} &= p_0 + \beta \cdot \Delta p, \vec{r} \in \partial\Omega^{in}; \\ p_{out} &= p_0, \vec{r} \in \partial\Omega^{out}; \\ \vec{u} &= 0, \vec{r} \in \partial\Omega \setminus (\partial\Omega^{in} \cup \partial\Omega^{out}); t \geq 0 \end{aligned} \quad (4.24)$$

Валидация параметров условия (4.24) для фантома геометрического синапса, изображенного на Рисунке 33, представлена в Таблице 17.

Таблица 17. Параметры граничного условия (4.24) для геометрического синапса Тип III (см. Рисунок 33).

Параметр	Значение	Примечание
p_0	933,25 Па	Значение давления в ISF
Δp	399,97 Па	Оценка разности давления
β	0,0117	Эмпирический коэффициент

Результаты численного моделирования конвекционного поля для домена геометрической синаптической щели на основе решения краевой задачи (4.18,4.24)

представлены на Рисунке 57. В силу особенности постановки задачи и геометрических размеров домена течение жидкости локализовано в центральной области и по амплитуде увеличивается к входным и выходным поверхностям.

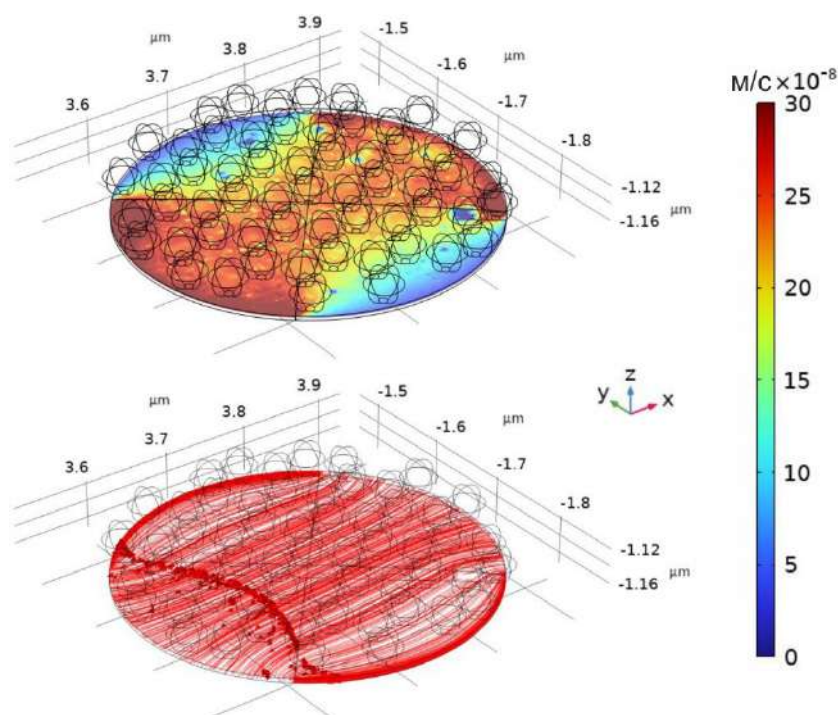


Рисунок 57. Конвекционное поле скоростей в домене синаптической щели фантома геометрического синапса. Входные и выходные поверхности для потока расположены так, что вектора скорости направлены в противоположную сторону направления оси X. В верхней части рисунка представлен паттерн скоростей на плоскости внутри домена щели. В нижней части показаны линии компонент скорости.

Представленные выше расчеты конвекционных полей для цифровых фантомов позволяют учитывать конвекцию при решении краевых задач для уравнений реакции-диффузии с конвекцией при условии биологической постановки задачи с выраженными направлениями потоков и локализацией распределения давления на границе доменов. Получив оценку скорости течения жидкости в построенном структурно-функциональном фантоме гетерогенного биологического объекта, содержащего активную среду, можно непосредственно приступить к формулировке и решению задач для поиска пространственных распределений метаболитов. Данным вопросам посвящена следующая Глава работы.

Глава 5. Решение краевых задач реакции-диффузии с конвекцией для моделирования нестационарных градиентов концентрации метаболитов⁴

Процессы диффузии, конвекции и метаболических реакций протекают по-разному в разных участках биологического объекта. Тщательное изучение архитектуры живого организма показывает различные регионы, демонстрирующие отличительные характеристики. Различные уровни диффузии, конвекции и реакций находятся внутри них (Рисунок 58). Например, процессы диффузии и конвекции происходят внутри среды, расположенной между клетками, известной как *интерстициальная жидкость* (ISF)) [268].

Однако в этой области, как правило, отсутствуют процессы превращения метаболитов. С другой стороны, конвекция внутри клеток очень слаба (или вообще отсутствует), в то время как метаболическая активность находится на высоком уровне. Кроме того, наряду с простыми химическими реакциями, преобладают реакции, обусловленные ферментной активностью, которая описывается кинетическими моделями в соответствии с теорией Михаэлиса-Ментен.

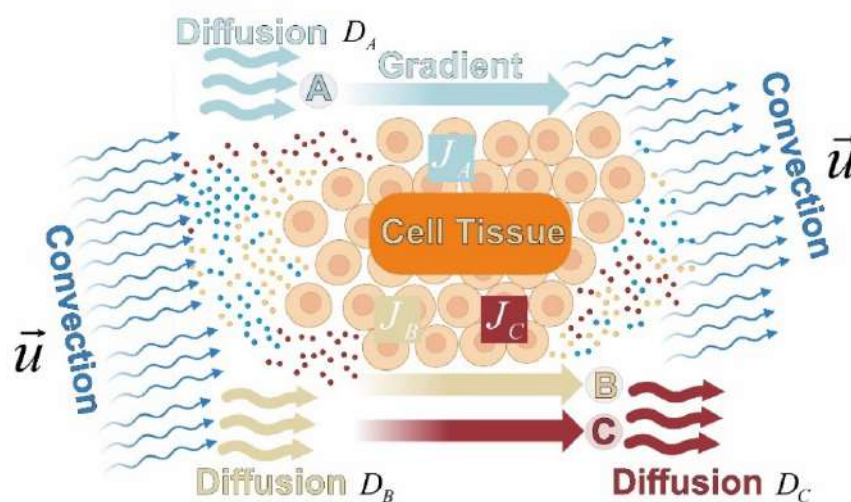


Рисунок 58. Пример конвекционной реакции-диффузии, проиллюстрированный на примере некоторой области клеток ткани, включающей в рассмотрение распределение трех метаболитов (А, В и С). Диффузия характеризуется соответствующими коэффициентами ($D_{A/B/C}$). Превращение метаболитов внутри клеток осуществляется через метаболические потоки ($J_{A/B/C}$), а конвекция описывается полем скоростей ($\vec{u}$). Изображение создано с использованием сервиса <https://BioRender.com>.

⁴ При подготовке данной главы диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Список на стр 339-343: [4], [6], [8], [14], [16], [23], [24], [26], [27], [31], [32], [38].

Некоторые метаболиты могут проходить как через ISF, так и через клеточные структуры, поскольку их мембраны позволяют осуществлять обратимый транспорт этих химически соединений. Отличным примером этого явления является распространение глюкозы внутри паренхимы мозга [269]. Глия и нейроны мембраны демонстрируют обратимую проницаемость для глюкозы, которая обеспечивается работой мембранных переносчиков [270-272]. Потребление этого метаболита происходит вследствие активности первого фермента гликолиза - гексокиназы [273, 274]. Таким образом, глюкоза перемещается через два различных пути, в то время как мембраны нейронов и глиальных клеток выступают в качестве барьеров, разделяющих эти две фазы. Этот пример соответствует веществу А на Рисунке 59.

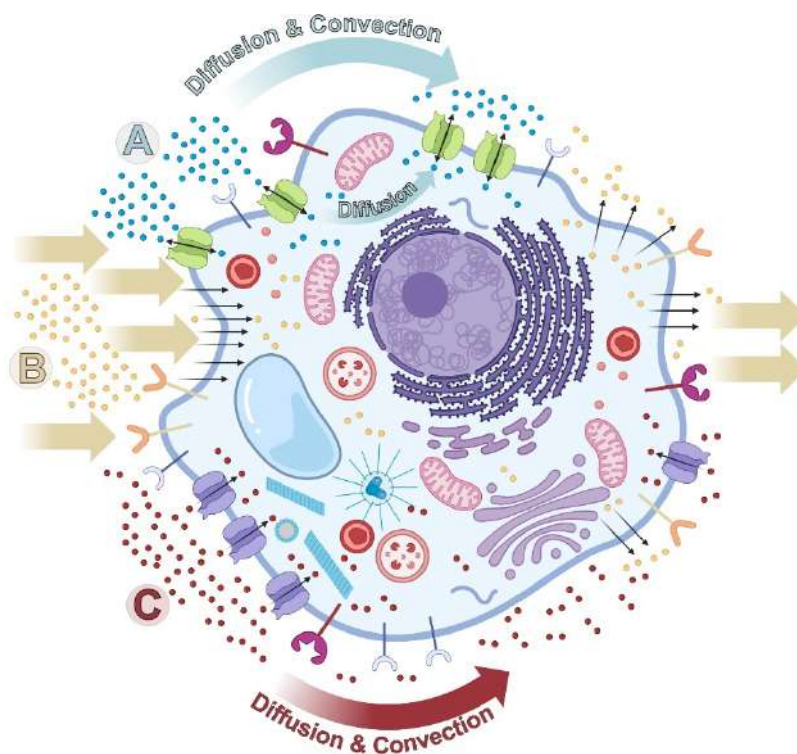


Рисунок 59. Схема конвекции и реакции-диффузии метаболитов в живой клетке. Показаны примеры диффузии трех метаболитов А, В и С. Они способны распространяться как в цитоплазме, так и в ISF, но ключевым отличием является их способность проникать через мембрану клеток. Вещество А способно обратимо попадать в клетку с помощью мембранного переносчика. Для вещества В отсутствуют какие-либо препятствия в виде мембраны или иной структуры клетки, а вещество С попадает в клетку необратимо. Все метаболиты участвуют в биохимических процессах внутри клетки в составе цитоплазмы и ее органелл. Изображение создано с использованием сервиса <https://BioRender.com>.

Следующий вариант химических соединений – это вещества, диффундирующие через все биологические структуры, обладающие различной вязкостью. Это предполагает, что каждая область может отличаться своими уникальными свойствами диффузии, но не содержит никаких переносчиков или особых барьеров. В качестве типичных примеров, соответствующих данному явлению можно назвать распространением кислорода [275, 276], гидроперекиси [277, 278] и оксида азота [279, 280]. Пример подобных процессов иллюстрируется соединением В на Рисунке 59.

И наконец, в третьем случае возможен вариант, когда метаболит способен необратимо войти в клетки через мембранные транспортные белки. После этого он способен диффундировать внутри и участвовать в биохимических реакциях. В качестве одного из подобных примеров можно рассматривать глутамат [281] и его распространение в тканях мозга. Поступление этого нейромедиатора в астроциты, обеспечивается специфическими переносчиками [282, 283], имеет важное значение для его участия в глутамат/глутаминном цикле [284]. Этот метаболит за счет диффузии и конвекции быстро распространяется в ISF, а также постепенно распределяется в астроцитах и нейронах, в которых происходит его существенное потребление. Эта ситуация представлена соединением С, изображенном на Рисунке 59.

Учитывая все вышеупомянутые примеры, можно сделать вывод о том, что особенности геометрической структуры биологического объекта и относящиеся к ним свойства внутренних структур: полнотелых доменов и поверхностей предопределяют возможность решения краевых задач для уравнений конвекционной реакции-диффузии. Следует еще раз отметить, что потребление и производство метаболитов внутри клеток, как правило, описывается *метаболическими потоками* [285, 286]. В случае, когда речь идет о точечной (не распределенной) системе, т.е. области, в которой процесс диффузии происходит достаточно быстро, подобные потоки могут быть записаны в следующем виде:

$$\frac{dX_i}{dt} = \sum_{s=1}^K J_s(X_i, X_{k \neq i}); i = 1, \dots, N \quad (5.1)$$

где X_i ; $i = 1, \dots, N$ концентрации метаболитов и $J_s(X_i, X_{k \neq i})$; $s = 1, \dots, K$ скорости ферментативной реакции, в которой участвуют метаболиты системы. В соответствии с различными кинетическими механизмами биохимических реакций [287] эти функции обычно имеют форму гиперболы с насыщением [288].

Представленные выше алгоритмы и подходы позволяют детально определить области моделирования с учетом биологической постановки задачи, позволяя тем самым добиться непосредственно соответствия в пространственной локализации описания физических процессов в их математической формулировке. Хотя граничная задача (1.1-1.2) и раскрывает все общие математические аспекты описания процесса реакции-диффузии с адвекцией (конвекцией), тем не менее для оценки градиентов концентраций метаболитов в реальных биологических объектах необходимо модифицировать как сам вид уравнений, так и описания и уточнение граничных условий и области моделирования с учетом возможностей и реализаций построения цифровых фантомов. В Разделе 2.1 Главы 2 описаны основные биологические характеристики изучаемых объектов, которые отражаются в конкретных математических аспектах постановки краевой задачи. Последовательный учет подобных особенностей системы фактически формулирует как мастер-уравнение, так и систему граничных и начальных условий. При этом данный процесс теснейшим образом связан с геометрией финальных доменов и разделения ограничивающих их поверхностей на отдельные области. Здесь следует заметить, что разделение границы доменов обязательно проводить вне зависимости от того, будет ли конкретный домен формировать внешнюю границу конечного фантома или нет. Следует также обратить внимание на один общий аспект построения фантомов, проявляющийся в контексте математической формулировки задачи. Финальное представление домена, принадлежащего пространству фантома всегда должно соответствовать исходной биологической постановке задачи. В противном случае даже правильная валидированная геометрическая форма домена не позволит корректно сформулировать искомую краевую задачу. В Таблице 18 представлены несколько примеров ошибок формирования доменов в фантомах, не

позволяющих в дальнейшем проводить численное моделирование для решения краевой с соответствием исходной биологической постановке.

Таблица 18. Примеры ошибок при создании 3D фантома не позволяющие правильно описывать биологическую постановку задачи с помощью краевой задачи для конвекции и реакции-диффузии.

Биологическая задача	Ошибка построения фантома	Способы устранения ошибки
Пример №1 Задача о диффузии вблизи кровеносных сосудов. Нужно оценить концентрацию в окружающей ткани при условии различных начальных условий или метаболических потоков.	Несколько смежных доменов, в которых по биологической постановке предусмотрено различие величин построены верно по форме, но объединены в один домен. <i>Невозможно задать различные величины начальных условий и потоков.</i>	При построении фантома необходимо использовать операцию Split ¹ . Разделенные части объекта будут рассматривать в дальнейшем программой как различные домены. Это позволит задать различные величины условий.
Пример №2 Задача о диффузии в сложной гетерогенной ткани с детализацией клеток. Нужно оценить концентрацию метаболита как в самих клетках, так и в межклеточной жидкости.	При построении объекта одной из частей фантома при использовании процедуры Loft не формируется полнотелый домен. <i>Объект становится поверхностью и невозможно задать условия в нем.</i>	При выполнении процедуры Loft необходимо выбирать поверхность для операции. Необходимо придерживаться принципа «лицом к лицу» с максимальным совпадением по площади. Следует избегать сильно не одинаковых по форме и площади поверхностей.
Пример №3 Моделирование локальной области паренхимы ткани. Оценивается градиент в сложной гетерогенной структуре, выделенной из общей ткани.	При размещении Ω^{ellips} Булева вычитания эллипсоида из всех или из нескольких доменов формирует пустое множество. <i>Все домены внутри эллипсоида</i>	Необходимо подбирать размеры положение Ω^{ellips} строго таким образом, чтобы части всех доменов, описывающие структуры, погруженные в ISF, обязательно выступали за поверхность эллипсоида.

¹ Здесь и далее используются обозначения процедур из Geometry Module of COMSOL Multiphysics

Важный момент заключается в том, что подобные ошибки как правило не очевидны при построении геометрии и обнаруживаются только при дальнейшей

подготовке к численному моделированию. На основе разработанных методик создания корректного фантома необходимо уточнить подробности формулировки задачи для построения и оценки градиентов метаболитов.

5.1. Уточнение постановки краевой задачи реакции-диффузии с конвекцией для случая биологического объекта

Рассматривая особенности уравнения в рамках постановки граничной задачи (1.1-1.2) прежде всего следует обратить внимание на трансформацию оператора $L_{\vec{r},t}[\omega(\vec{r},t)]$, который становится нелинейным в силу включения в его состав в явном виде выражения (5.1). При этом линейные слагаемые также остаются в качестве компонентов правой части уравнения для учета линейного потребления [289, 290] и в случае описания процессов электродиффузии для учета влияния электрического потенциала [291, 292]. Из множества примеров и алгоритмов представленных выше для создания цифрового фантома биологического объекта можно заключить, что для случаев моделирования практических задач поверхность фантома, формирующая границу ($\partial\Omega$) будет представлять собой комбинацию областей на которых будут заданы граничные условия первого ($\{\partial\Omega_k\}$) и второго рода ($\{\partial\Omega_q\}$) для которых будет справедливо условие:

$$\partial\Omega = \left(\bigcup_k \partial\Omega_k\right) \cup \left(\bigcup_q \partial\Omega_q\right), \left(\bigcup_k \partial\Omega_k\right) \cap \left(\bigcup_q \partial\Omega_q\right) = \emptyset; \quad (5.2)$$

С учетом уже упомянутого выражения (5.1) и переходя на терминологию, применяемую при описании регуляции метаболизма [293, 294] и используемую в теории контроля метаболизма [295, 296] краевая задача для системы уравнений реакции-диффузии с конвекцией может быть сформулирована в следующем виде [297]:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t)) - \vec{u}(\vec{r}, t) \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) \\
&+ f_i(\vec{X}(\vec{r}, t), \vec{\alpha}(\vec{r}, t), \nabla \vec{\alpha}(\vec{r}, t)) + \Phi_i(\vec{r}, t); \\
X_i(\vec{r}, t)|_{t=0} &= X_i^0(\vec{r}), \quad \vec{r} \in \Omega; \\
\delta_{ks} \frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial n_{\vec{r}}} + \delta_{qs} b_i \cdot X_i(\vec{r}, t) &= g_i^s(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega; \\
\vec{X}(\vec{r}, t) &= \{X_i(\vec{r}, t)\}_{i=1}^N; \quad \vec{\alpha}(\vec{r}, t) = \{\alpha_j(\vec{r}, t)\}_{j=1}^M; \quad i=1, \dots, N \quad j=1, \dots, M
\end{aligned} \tag{5.3}$$

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 (5.3) описывает диффузию метаболита X_i с помощью тензора диффузии $\mathbf{D}_i$. Элементы тензора представляют собой произведение усредненного коэффициента диффузии (D_i) на матрицу (n=3) [195]:

$$\mathbf{D}_i = D_i \cdot \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix}; \tag{5.4}$$

где элементы матрицы есть безразмерные величины, обозначающие отношение между отдельными направлениями пространства в контексте процесса диффузии и в общем случае задающие анизотропию процесса.

Следующее слагаемое описывает влияние конвекционного поля скоростей на процессы распределения концентрации метаболита. Для этого необходимо получить выражения $\vec{u}(\vec{r}, t)$, что представляет собой отдельную задачу.

Третье слагаемое обобщает в себе сразу несколько процессов, которые упоминались ранее. Это прежде всего метаболические потоки превращения метаболитов, катализируемые ферментами. Кроме этого, возможны процессы

поглощения метаболита средой, описывающиеся с помощью закона действующих масс и создающие линейные слагаемые по величине $X_i(\vec{r}, t)$. В составе этого же слагаемого будет 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 стохастические процессы, которые могут проявляться в различных областях фантома, однако в большинстве случаев данное слагаемое не учитывается.

Вид распределения начального условия $X_i^0(\vec{r})$ представлен в (5.3) в общем виде. Тем не менее с учетом построения отдельных доменов фантома с различными биологическими постановками задачи данное распределение может иметь довольно сложный вид. Следует обращать внимание на локализацию данной функции в различных доменах фантома, поскольку данный вопрос напрямую связан с биологической постановкой задачи.

В выражении для граничного условия δ_{ks} и δ_{qs} есть символы Кронекера, определяющие формулировку условия первого или второго рода для областей границы фантома по условию (5.2). В данном случае следует обращать внимание на то, что формулировка граничного условия во многом предопределяет результаты моделирования и оценки распределения концентрации, поскольку фактически связана с геометрией, структурой фантома и показывает возможности решения задачи (5.3). Кроме того, довольно часто при численном решении краевой задачи необходимо учитывать соотношения начального и граничного условия, особенно если на границе задается значение переменной. Несоответствие начального и граничного условия в ряде случаев может ухудшать сходимость итерационного процесса и даже приводить к нарушению условия существования решения задачи (5.3) по теореме о существовании и единственности решения.

Влияние представленных в данном разделе факторов на решение краевой задачи в контексте практического моделирования необходимо оценивать поэтапно. В следующем разделе будет рассмотрено влияние метаболических потоков на

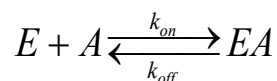
формирование решения задачи (5.3) и последующий анализ распределения концентраций диффундирующих метаболитов.

5.2. Учет метаболических потоков превращения метаболитов в клетках в качестве нелинейного слагаемого в уравнении реакции-диффузии

При детализации $f_i(\vec{X}(\vec{r}, t), \vec{\alpha}(\vec{r}, t), \nabla \vec{\alpha}(\vec{r}, t))$ в контексте реакций, протекающих внутри доменов Λ следует обратить внимание на несколько обстоятельств. Как уже упоминалось выше в классическом представлении ферментативной кинетики метаболические потоки $J_s(X_i, X_{k \neq i}); s = 1, \dots, K$ в выражении (5.1) будут представлять собой гиперболическую функцию от переменной $X_i(\vec{r}, t)$. В то же время от концентрации белка/фермента метаболический поток зависит линейно. Это обстоятельство отражает тот факт, что кинетический подход к описанию процесса, катализируемого белком, базируется на усреднении характеристик большого числа отдельных его молекул, которым приданы в результате одинаковые свойства. Иными словами, если исследователя интересует активность одной молекулы белка, то при известной кинетике от макроскопического значения потока, она будет отличаться только масштабным коэффициентом. При этом содержание белка может значительно флуктуировать в различных областях исходного биологического объекта. Более того не все молекулы белка будут находиться в активном состоянии. Это обстоятельство будет приводить к значительным изменениям $f_i(\vec{X}(\vec{r}, t), \vec{\alpha}(\vec{r}, t), \nabla \vec{\alpha}(\vec{r}, t))$, которые при определенных обстоятельствах можно локализовать в пределах доменов фантома, а в ряде случаев необходимо учитывать непосредственно в явном виде выражения для потоков. Если не оговаривается особенность распределения содержания и активности белка, то во многих случаях можно использовать метаболические потоки, полученные в рамках кинетического подхода. Так, например, для фантома, представленного в Таблице 6 для домена Ω_{II} при концентрации какого-либо белка в 500 нМ число его молекул в

доме, составит $2,4 \times 10^7$. При равномерном распределении молекул белка вклад флуктуаций активности отдельного фермента в метаболический поток будет не значительным. В то же время создание дополнительных доменов на основе V будет приводить к разделению на компартменты, в которых число молекул может значительно снижаться. В них же может происходить и формирование отдельных условий, меняющих активность фермента. В подобных случаях особую роль начинает играть оценка каталитических способностей индивидуальной молекулы белка. Для этой цели можно воспользоваться подходом, развивающим на современном уровне концепцию «белок-машина» [298]. Её можно развить и трансформировать в подход, который можно назвать «белок-программа». Суть его заключается в том, финальная активность молекулы белка, приводящая к появлению функции зависимости числа молекул метаболита (продукта/субстрата реакции) от времени задается не детерминистической функцией, полученной из решения задачи Коши для системы кинетических и присоединенных алгебраических уравнений, а программируется в виде алгоритма, описывающего процесс каталитического цикла.

Рассмотрим данный подход на простейшем примере. Пусть исследователя интересует процесс взаимодействия некоторого вещества A с белком E . При этом предполагается, что данный процесс обратим. Тогда можно записать схему превращения:



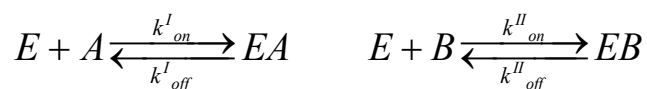
Константа диссоциации комплекса, очевидно, имеет вид: $K_d = \frac{[A] \cdot [E]}{[EA]} = \frac{k_{off}}{k_{on}}$.

Если теперь предположить, что в рассматриваемой системе существует всего N молекул белка, то средняя вероятность обнаружить белок в свободном состоянии (число молекул — n_E) или в комплексе с A (число молекул n_{EA}) будет равна:

$$\begin{aligned} \langle P_E \rangle &= \frac{n_E}{N}; \quad \langle P_{EA} \rangle = \frac{n_{EA}}{N}; \quad n_E + n_{EA} = N; \quad \frac{K_d}{[A]} = \frac{n_E}{(N - n_E)}; \\ \langle P_E \rangle &= \frac{1}{\left(1 + \frac{[A]}{K_d}\right)}; \quad \langle P_{EA} \rangle = \frac{1}{\left(1 + \frac{K_d}{[A]}\right)}; \end{aligned} \quad (5.5)$$

Выражение (5.5) отражает одно весьма важное обстоятельство: несмотря на то что исходно средняя вероятность зависит от числа молекул белка в системе и их процентного соотношения в различных состояниях, можно получить ее выражение в таком виде, в котором она будет функцией лишь макроскопических параметров: таких как концентрация метаболита A и константа диссоциации. Необходимо отметить, что в (5.5) присутствует константа диссоциации, которая в условиях стационарного состояния есть, как было показано выше, отношение константы скорости элементарной стадии для обратной и прямой реакции. В некотором смысле для получения вероятности наличие в выражении отношения, а не самих констант факт положительный, поскольку константу равновесия можно получать через величины изменения характеристических термодинамических функций.

Выражение (5.5) характеризует средние вероятности для образования и распада фермент-субстратного комплекса. В данном случае алгоритм построения последовательности событий прост: фактически происходит разыгрывание состояний 0 или 1 с определенной вероятностью. В более сложном случае возможно формирования не двух, а трех и более состояний. Так, например, если к белку могут присоединяться два различных метаболита с образованием устойчивых комплексов:



то выражение для вероятности находится в одном из трех состояний будут иметь вид:

$$\begin{aligned}
\langle P_E \rangle &= \frac{n_E}{N}; \quad \langle P_{EA} \rangle = \frac{n_{EA}}{N}; \quad \langle P_{EB} \rangle = \frac{n_{EB}}{N}; \\
n_E + n_{EA} + n_{EB} &= N; \quad \frac{K_d^I}{[A]} = \frac{n_E}{(N - n_E - n_{EB})}; \quad \frac{K_d^{II}}{[B]} = \frac{n_E}{(N - n_E - n_{EA})}; \\
\langle P_E \rangle &= \frac{1}{\left(1 + \frac{[A]}{K_d^I} + \frac{[B]}{K_d^{II}}\right)}; \\
\langle P_{EA} \rangle &= \frac{\frac{[A]}{K_d^I}}{\left(1 + \frac{[A]}{K_d^I} + \frac{[B]}{K_d^{II}}\right)}; \quad \langle P_{EB} \rangle = \frac{\frac{[B]}{K_d^{II}}}{\left(1 + \frac{[A]}{K_d^I} + \frac{[B]}{K_d^{II}}\right)};
\end{aligned} \tag{5.6}$$

Несложно видеть, что в случае отсутствия в среде метаболита B ($[B] \equiv 0$) выражение (5.6) трансформируется в (5.5).

Наряду с вероятностью событий необходимо определить также и время протекания отдельных процессов. Для составления алгоритма важно, в каком именно состоянии находился белок. Так, в рассмотренных выше примерах, если он находился в состоянии EA , то он может либо перейти в состояние E со средней вероятностью $\langle P_E \rangle$, либо же остаться в том же состоянии со средней вероятностью $\langle P_{EA} \rangle$. Вероятности будут задаваться выражениями (5.5) и (5.6) с тем, однако, условием, что в случае метаболитов A и B $\langle P_E \rangle$ и $\langle P_{EA} \rangle$ должны быть нормированы с учетом непосредственного протекания процесса (комплекс EA может распасться, но не может перейти в EB : $\langle P_E \rangle + \langle P_{EA} \rangle = 1$). Причем и в том, и в другом случае необходимо задать время для осуществления переходов к новому моменту определения дальнейшей «судьбы» белка. В подобной ситуации на микроскопическом уровне возможны весьма серьезные флуктуации данных временных периодов, поскольку они будут определяться множеством параметров, определяющих состояние белка на молекулярном уровне. Тем не менее вполне очевидно, что в конечном итоге именно появление некоторого количества метаболитов за определенный промежуток времени и формирует для совокупности

большого количества молекул фермента ту самую зависимость скорости от концентрации химического соединения, которая описывается уравнением Михаэлиса-Ментен. Следовательно, усреднение множества отдельных времен, описывающих протекание отдельной стадии, должно давать значение такого времени, получаемого при кинетических оценках скоростей протекания реакции. Поэтому при создании белок-программы можно воспользоваться генератором случайных чисел, выдающим значение времени отдельной стадии на определенном отрезке, середина которого соответствует упомянутому среднему значению. Здесь, безусловно, кроется некоторый подводный камень, заключающийся в том, что длина временного отрезка может быть различной, а из-за этого различными могут быть и конечные зависимости изменений числа молекул (и концентраций) метаболитов, произведенных отдельной молекулой белка во времени. Проверкой правильности выбора интервала может служить соответствие временных зависимостей, полученных при усреднении большого количества процессов для отдельных белков, аналогичной зависимости, полученной при использовании «классического» кинетического подхода.

Создание и реализация алгоритма в рамках концепции «белок-программы» возможна для случая любого соответствующего процесса в составе биологической системы. Предложенная концепция успешно применена для описания активности глутамат-цистеин лигазы [299], глутаматного мембранного переносчика [300], цитохромоксидазы дыхательной цепи митохондрий [301], F_0F_1 -АТФ синтазы [302-304], глицинового рецептора [305-307].

Следует обратить внимание на несколько аспектов представления метаболических потоков в (5.3). Кроме включения в основное уравнение, метаболические потоки будут также участвовать в граничных условиях второго рода в случае локализации поверхности домена в качестве области границы фантома $\partial\Omega$ или в виде функции разрыва потока, если домен полностью входит в состав пространства диффузии Λ . В ряде случаев метаболический поток будет создавать также и ток, если рассматриваемый метаболит обладает электрическим зарядом. В большинстве случаев подобная ситуация происходит при рассмотрении

трансмембранных процессов в системе с каналами, переносчиками или генераторами электрохимического потенциала. Особенности описания пространственного распределения метаболитов для данного случая посвящен следующий раздел.

5.3. Анализ распределения концентрации заряженных метаболитов в фантомах биологических объектов с использованием уравнения Нернста-Планка и уравнения Пуассона

В том случае, когда у диффундирующего метаболита есть электрический заряд и диффузия происходит доменах, в которых существует электрическое поле, краевая задача (5.3) должна быть детализирована и дополнена с учетом физической природы происходящего процесса. Как уже упоминалось в Главе 1 для описания процесса электродиффузии используется уравнение Нернста-Планка (1.22) с учетом условия непрерывности, трансформирующееся в уравнение Пуассона-Нернста-Планка (1.23). С уточнениями обозначений и терминологии, использованной в краевой задаче (5.3), краевая задача для конвекционной диффузии заряженного соединения с учетом внешнего поля в рассматриваемом фантоме примет вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial t} &= \nabla \cdot \vec{J}^{(i)}(\vec{r}, t) - \vec{u}(\vec{r}, t) \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) + f_i(\vec{X}(\vec{r}, t)) \\
 \vec{J}^{(i)}(\vec{r}, t) &= (\mathbf{D}_i(\nabla, X_i(\vec{r}, t))) + z_i F u_{m,i} X_i(\vec{r}, t) (\nabla, \varphi(\vec{r}, t)); \\
 u_{m,i} &= \frac{D_i}{RT} \\
 X_i(\vec{r}, t) \Big|_{t=t_0} &= X_i^0; \quad X_i(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial\Omega_q} = X_i^{in}; \\
 -(\vec{n}, J_i(\vec{r}, t)) &= g_i(X_i(\vec{r}, t), t), \vec{r} \in \partial\Omega_k;
 \end{aligned} \tag{5.7}$$

где, u_{m, Cl^-} - подвижность заряженного метаболита i по соотношению Нернста - Эйнштейна. Краевая задача (5.7) должна быть дополнена краевой задачей для

уравнения Пуассона, которая определит величину потенциала электрического поля в рассматриваемой системе:

$$\begin{aligned}
 & -\nabla \cdot (\varepsilon_0 \varepsilon_m \nabla \varphi(\vec{r}, t)) = \rho(\vec{r}); \\
 & \varphi(\vec{r}, t) \Big|_{t=0} = \varphi_0, \vec{r} \in \Omega; \\
 & \varphi(\vec{r}, t) = \begin{cases} \tilde{\varphi}(\varphi_0, t), \vec{r} \in \partial\Omega_k^*; \\ \varphi_0, \vec{r} \in (\partial\Omega_k \setminus \partial\Omega_k^*) \cup \partial\Omega_q^*; \end{cases} \\
 & \vec{n} \cdot (\varepsilon_0 \varepsilon_m \vec{E}) = 0, \vec{r} \in (\partial\Omega \setminus (\partial\Omega_k \cup \partial\Omega_q^*));
 \end{aligned} \tag{5.8}$$

где $\rho(\vec{r})$ - объемная плотность зарядов системе, ε_0 - электрическая постоянная, ε_m - диэлектрическая проницаемость среды, φ_0 - базовое значение электрического потенциала, $\tilde{\varphi}(\varphi_0, t)$ - изменение потенциала в различных областях поверхности фантома Ω . Краевые задачи (5.7-8) позволяют оценивать распределения заряженных метаболитов в 3D фантомах различных объектов. Наибольший интерес подобная постановка будет представлять в случае описания градиентов концентрации ионов вблизи поверхности мембран с учетом распределения зарядов. Необходимо отметить, что при численных расчетах в отдельных доменах следует согласовано настраивать стадии решения в программных платформах учитывая изменение потенциала и его влияние на диффузию. Конвекционное поле скоростей при моделировании внутриклеточных процессов будет практически равно нулю, в то время как слагаемое $f_i(\vec{X}(\vec{r}, t))$ будет описывать взаимодействие иона с буфером в среде. Функция $\tilde{\varphi}(\varphi_0, t)$ будет описывать изменения потенциала в локальных областях, обусловленное активностью трансмембранных процессов, приводящих к появлению ионных токов, причем можно формулировать постановку задачи (5.8) с учетом влияния токов нескольких ионов. В данном случае особенно важно разделение границы доменов фантома, осуществляемое размещением Ω^{ellips} . Локализация пространства мембран, а также ориентация внутренних частей домена, соответствующих цитоплазматическому пространству, позволит детально анализировать изменения концентрации заряженного соединения.

В краевых задачах (5.3-4) и (5.7-8) принципиальное значение имеют величины и распределение граничных условий. Рассмотрению данного вопроса посвящен следующий раздел.

5.4. Задание граничных условий для различных доменов фантома биологического объекта

Центральной проблемой при теоретическом анализе пространственно-временных распределений концентраций в фантомах биологических объектов является задание и валидация граничных условий. Без преувеличения можно сказать, что именно граничные условия (в сочетании с начальными условиями) практически диктуют характеристики распределений уровня метаболитов, когда речь идет о цифровых фантомах сложных реальных объектов. При этом ситуация усложняется тем, что, как правило, не удастся локализовать фантом в границах, на которых граничное условие легко и однозначно определяется исходя из биологического смысла задачи. Выделенная в большей или меньшей части область более крупного объекта требует детального определения величин для условий на поверхностях доменов, формирующих границу, с учетом их ориентации.

Для большинства практических задач моделирования распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов необходимо комбинировать граничные условия для разных областей границы в разных постановках задач.

В случае моделирования конвекции с использованием закона Дарси для пористых сред или уже упомянутого в Главе 1 уравнения Навье-Стокса (1.30) граничное условие для фантома биологической системы наиболее правильно задавать в виде значений давления.

Для уравнения Пуассона (5.8) граничные условия будут в основном задаваться в виде граничных условий первого рода с выделением некоторых областей для задания граничного условия второго рода на напряженность электрического поля.

В случае рассмотрения непосредственно краевой задачи (5.3-4) и ее уточнения в виде (5.7-8) для областей границы будут задаваться условия:

$$X_i(\vec{r}, t) = (b_i)^{-1} g_i^s(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega_q; \quad i = 1, \dots, N \quad \text{Условие первого рода} \quad (5.9)$$

$$\frac{\partial X_i(\vec{r}, t)}{\partial n_{\vec{r}}} = g_i^s(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega_k; \quad i = 1, \dots, N \quad \text{Условие второго рода} \quad (5.10)$$

Критерием для выбора между условиями будут особенности биологической постановки задачи и структура, формирующая домены фантома. По сути, распределение условий между областями границы наряду с определением типа задачи в каждом домене и есть процесс формирования фантома. Например, для фантома, представленного на Рисунке 41 область границы $\partial\Omega_{neuron}^{out}$ будет связана с условием (5.10), а в области $\partial\Omega_{neuron}^{in}$ будет задаваться условие (5.9). Несмотря на то, что выражения (5.9) и (5.10) описывают полный спектр практически используемых условий, необходимо рассмотреть подробнее несколько важных частных случаев граничных условий.

Если в фантоме биологического объекта существует домен, в котором присутствует выделенный конвекционный поток, характеризующийся значительным векторным полем скоростей, то условие (5.10) для выделенной области границы, соответствующей входному потоку следует записывать в виде *условия Данквертца* (Danckwerts flux) [308, 309]:

$$\vec{n} \cdot (-\mathbf{D} \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) + \vec{u} \cdot X_i(\vec{r}, t)) = \vec{n} \cdot (\vec{u} \cdot X_i^{base}); \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{flow domain}^{in} \quad (5.11)$$

Конвекционное поле в условии (5.11) как правило будет определяться при решении краевой задачи для (1.30) и на $\partial\Omega_{flow domain}^{in}$ будут задаваться условия для давления, определяющие течение жидкости. Условие (5.11) в рассматриваемом домене будет в большинстве случаев также сопровождаться условием на отток метаболита из моделируемой области за счет конвекции:

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t)) = 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{flow domain}^{out} \quad (5.12)$$

Типичными примерами применения условий (5.11-12) являются домены, описывающие люмен кровеносных сосудов (Глава 3, домены: $\Omega_{BF} \cup \Omega_{ESG}, \Omega_I, \Omega_I \cup \Omega_{ESG}$), а также домены соответствующие ISF во всех рассмотренных фантомах.

В качестве примера частного случая реализации условия на поток на границе можно привести уравнения Кедема-Качальского описывающего мембранный транспорт бинарного раствора неэлектролитов, обусловленный разницей гидростатического давления Δp , также и разницей осмотического давления $\Delta \Pi$. Объемный поток (J_V) и поток раствора (J_S) будут иметь вид [310]:

$$\begin{aligned} J_V &= L_p \Delta p - L_p \sigma \Delta \Pi \\ J_S &= \kappa \Delta \Pi + (1 - \sigma) \langle X \rangle J_V \\ \langle X \rangle &\approx (X_i^{out} + X_i^{in}) / 2 \end{aligned} \quad (5.13)$$

где $\langle X_i \rangle$ средняя концентрация бинарного неэлектролита. L_p , σ , κ коэффициенты мембранной фильтрации, отражения и проницаемости.

Ещё одним важнейшим частным случаем граничного условия второго рода является *условие внешней конвекции*. Оно определяет поток на некоторой области границы, предполагая, что концентрация диффундирующего метаболита выравнивается на некотором расстоянии от границы Δr до фиксированного значения X_i^{base} :

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla X_i(\vec{r}, t) - \vec{u} \cdot X_i(\vec{r}, t)) = \frac{D_i}{\Delta r} (X_i^{base} - X_i(\vec{r}, t)); \vec{r} \in \partial \Omega^{out} \quad (5.14)$$

Условие (5.14), по сути, реализует важную возможность описания процесса распространения исследуемого химического соединения за пределы исследуемой области, реализуя тем самым еще одну возможную форму связи фантома с остальной частью биологического объекта.

Обобщая представленные в данном разделе выражения в контексте их непосредственного применения для моделирования в разработанных фантомах, можно сделать вывод, что в случае значительной или доминирующей конвекции на

части границы входа течения жидкости используется условие (5.11) в паре с условием (5.12) на выходных по течению жидкости поверхностях. Если граница описывает мембрану клеток с переносчиками любого типа – то необходимо использовать условие (5.10). Если поверхность домена формирует границу, нормаль которой экспонирована внутрь протяженного объекта, из которого виртуально отделяется область моделирования, то возможно использование условия (5.9), если концентрация метаболита сильно стабилизирована балансом потоков. Во множестве случаев необходимо использовать условие (5.14), которое часто выступает своеобразным противовесом в балансе потоков для условий (5.10) и (5.11), а также усиливает условие (5.12), заменяя его при недостаточном уровне конвекции. В то же время выражение (5.14) своим заданием на поверхности уменьшит влияние на поток, возникающее при формулировке условия (5.9). В практическом аспекте моделирования градиентов можно утверждать, что, именно изменение параметра Δr позволяет валидировать уровень амплитуды градиента концентрации метаболита в домене.

Необходимо отметить, что особенность численного моделирования предопределяет необходимость и возможность задания граничных условий в фантоме. Например для участков границы $\partial\Omega_{membrane}$ (Рисунок 39) или $\partial\Omega_{neuron}^{out}$ (Рисунок 41) обязательно задание условия (5.10) в случае рассмотрения доменов отдельно при построении градиента. При моделировании в целом фантоме в одном вычислительном модуле данные поверхности перестают быть границей, тем не менее не теряя своих свойств, что приводит к необходимости описывать эти свойства с помощью функций разрыва потока.

Представленные в данном разделе условия позволяют формулировать краевую задачу для соответствующих биологических проблем в разработанных структурно-функциональных фантомах. Следующий раздел Главы посвящен практическим вопросам численного решения поставленных задач с использованием программных методов.

5.5. Решение сформулированных краевых задач для уравнений реакции-диффузии с конвекцией в построенных структурно-функциональных фантомах методом конечных элементов

Как уже упоминалось выше, рассмотренные в Главе 3 фантомы и формулировка краевых задач в сочетании с совокупностью начальных и граничных условий позволяет найти их численное решение и получить пространственные распределения $X(\vec{r}, t)$ во входящих в фантом доменах. Непосредственное установление данного распределения сопряжено с созданием численной сетки, наложение которой на домены Ω_i фактически определяет возможность проведения процедуры итерационного процесса и поиска искомого решения. Данный подход необходимо выполнять как для получения решения задач (5.3-4) и (5.7-8), так и для краевых задач, поставленных для уравнений (4.15) и (4.18). Получение решение осуществлялось с использованием **метода конечных элементов** в программном пакете COMSOL Multiphysics® версии 5.5 и 6.1. 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 (Таблица 19).

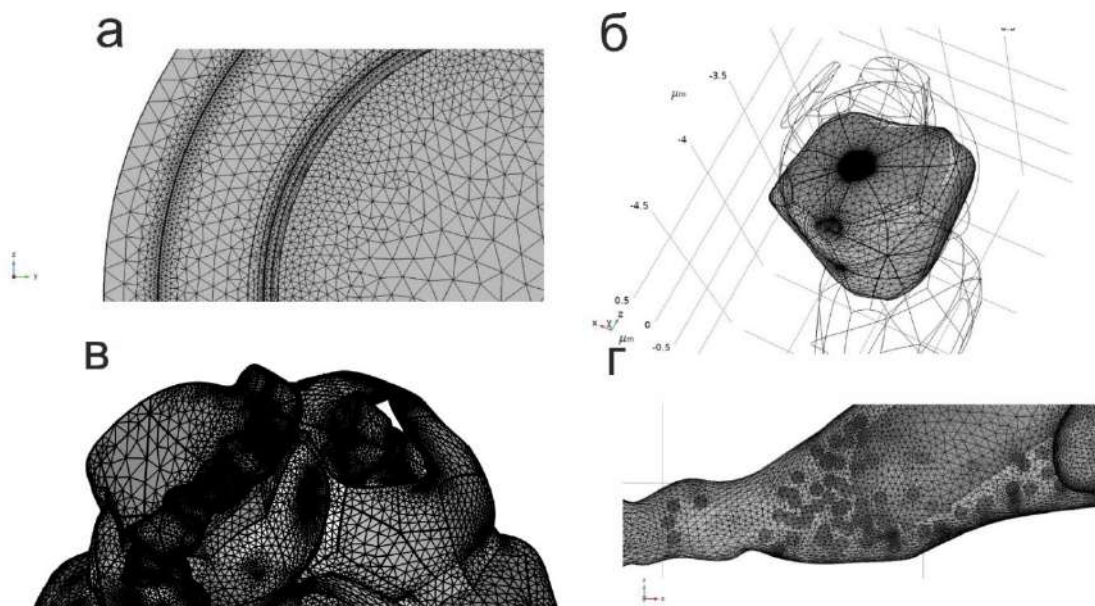


Рисунок 60. Примеры создания расчетных сеток для численного решения краевых задач. Представлены примеры для фантома *малой артерии* (а), участка *постсинаптического нейрона* (б), локальной области *паренхимы мозга*, включающей митохондрии (в) и *варикозного расширения возбуждающего аксона* (г).

Таблица 19. Варианты расчетных сеток, используемых при численном решении краевых задач.

Варианты используемых расчетных сеток					
Параметр	Сетка I	Сетка II	Сетка III	Сетка IV	Сетка V
«Тип 1»¹					
Вершины сетки	858174	1731442	36011	1747536	42532
Число элементов	5049051	9948439	191609	10442941	228873
Минимальное качество элемента	0,1526	0,02253	$6,9774 \times 10^{-4}$	0,005746	0,0768
Среднее качество элемента	0,6666	0,5838	0,4443	0,6709	0,6598
Отношение элемента объема	$3,522 \times 10^{-6}$	$4,815 \times 10^{-6}$	$4,992 \times 10^{-6}$	$1,362 \times 10^{-6}$	$3,129 \times 10^{-6}$
Объем сетки, мкм ³	86000,0	1293000,0	494900,0	65350,0	54300,0
«Тип 2»²					
Вершины сетки	650726	23557	120247	879061	724228
Число элементов	3883315	113688	551143	5150382	4120244
Минимальное качество элемента	0,1167	0,06498	0,1661	$9,053 \times 10^{-4}$	0,0189
Среднее качество элемента	0,6586	0,6434	0,6529	0,6507	0,6578
Отношение элемента объема	$4,09 \times 10^{-6}$	$4,519 \times 10^{-11}$	$2,423 \times 10^{-9}$	$1,492 \times 10^{-11}$	$1,032 \times 10^{-11}$
Объем сетки, мкм ³	5168,0	0,9545	0,003365	13,38	1,375

¹Сетки в «Тип 1» используются для моделирования фантомов, полученных из правильных геометрических тел. Структурная гетерогенность в них выражена в большей степени в толщине слоя домена. ²Сетки в «Тип 2» используются для моделирования фантомов, полученных на основе 3D тел Вороного и реконструкции по 2D изображению. Исключение – Сетка III применяемая для описания распределения нейромедиатора в геометрическом синапсе.

Примеры расчетных сеток, используемых для численных вычислений в фантомах показаны на Рисунке 60. Хорошая масштабируемость сеток и настройка их элементов в численном решателе позволяет добиваться оптимальных параметров необходимых для проведения расчетов. Необходимо отметить, что на этапе их создания при некорректном пространственном разрешении цифровых доменов, возникших при осуществлении Булевых и иных пространственных операций (в том числе операции loft) элементы сетки могут не совместиться с областями поверхности или объема домена. При этом даже один невключенный правильно в сетку домен приводит к невозможности получения полного

финального решения. Устранение данной проблемы заключается в индивидуальной ручной настройке расчетной сетки в области неразрешенного домена. В ряде случаев данная проблема требует перестройки фантома с использованием модифицированных пространственных процедур. Обращает на себя внимание также процесс включения функций разрыва потока в решение. Практическое применение расчетных процедур показывает, что наиболее эффективно решение можно получить при разбиении полной модели на несколько модулей решателя, обрабатывающих вложенные домены. Это приводит к тому, что функции разрыва потока переходят в граничные условия, что позволяет проще обрабатывать итерационный процесс в рамках локального домена. Геометрическая простота структуры всегда приводит к уменьшению времени вычислений. Для рассматриваемых в работе случаев время компьютерного моделирования варьировалось от нескольких минут до примерно 10 часов. С точки зрения вычислительных ресурсов критическим параметром является наличие тонких слоев и мелких элементов в домене. Также важным моментом является отсутствие чувствительности к процессу сеточной сходимости у метода ДПСИ, поскольку в основе распределений концентраций метаболитов лежат аналитические решения. Для МКЭ проверка сеточной сходимости проводилась по локальным (отклонение 0.16%, максимально 0.87%) и глобальным метрикам (0.06%) с двукратной вариацией числа степеней свободы для рассматриваемой модели.

Процесс построения структурно-функционального фантома гетерогенного объекта и последующая формулировка в нем задачи для поиска конвекционного поля скоростей, возможного распределения электрического потенциала, неоднородности метаболических потоков и задание краевой задачи для реакции-диффузии с конвекцией, подробно показанный на Рисунке 2, требует системного подхода на всех этапах для максимально детальной и корректной реализации математической постановки задачи на основе исходной биологической проблемы. Поэтому для выбора методики построения и последующего способа рассмотрения отдельных доменов и всего фантома необходимо иметь некоторый инструмент позволяющий разделить на классы и систематизировать краевые задачи на основе

совокупности свойств геометрии области рассмотрения. Описанию подобного подхода посвящен следующий раздел.

5.6. Пространственная классификация краевых задач уравнений реакции-диффузии с конвекцией на основе геометрического полиморфизма биологических объектов

Создание фантомов биологических объектов предполагает не только имитацию их внешней формы, но, что более важно, ассоциацию полученной формы с физико-химическими свойствами и протекающими процессами. Более того в целом ряде случаев подход к выбору и созданию самой геометрии фантома во многом опирается непосредственно на сами свойства рассматриваемого объекта. Выражение (2.2), по сути, отражает то обстоятельство, что определенные геометрические особенности строения исходного объекта тесно связаны с теми проявлениями биологических и физических процессов, которые в нем протекают. Существенной отличительной чертой для различных фантомов как для $\partial\Omega$, так и для Λ является наличие неоднородностей по $\vec{a}(\vec{r}, t)$. Кроме того, при определенной постановке задачи, существующая часть пространства исходного объекта может быть исключена из рассмотрения в силу особенностей тех условий, которые предполагаются в данный момент значимыми. Например, при моделировании диффузии метаболита вблизи кровеносного сосуда при постановке задачи с конвекцией внутри люмена сосуда и последующим распространением внутри окружающей ткани весь фантом будет содержать все предполагаемые домены. Если же в постановке задачи участвуют только окружающие ткани, то сама полость сосуда, эндотелий и базальная мембрана могут быть исключены из рассмотрения и их внешняя граница домена станет границей всего фантома. При этом формулировка задачи предопределит пути и методы создания фантома, а также типы физических процессов и граничных условий в доменах.

Базируясь на свойствах однородности/неоднородности, а также геометрии объектов используемых для построения фантомов можно предложить классификацию краевых задач для уравнения реакции-диффузии с адвекцией (конвекцией). Все модели по данной классификации можно разделить на два класса (Рисунок 61). Различия в данных классах предполагают особенность в формировании границы. 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 будет относиться к Классу II. Таким образом, если для какого-либо фантома выполняется условие:

$$\begin{aligned} \exists \omega \subset \Omega^* : (\Omega^* \cap \omega \equiv \omega) \wedge (\omega \setminus \Omega^* = \emptyset); \\ \Omega = \Omega^* \setminus \omega \end{aligned} \quad (5.15)$$

то постановка краевой задачи для уравнения реакции-диффузии с конвекцией для фантома Ω будет относиться к Классу II.

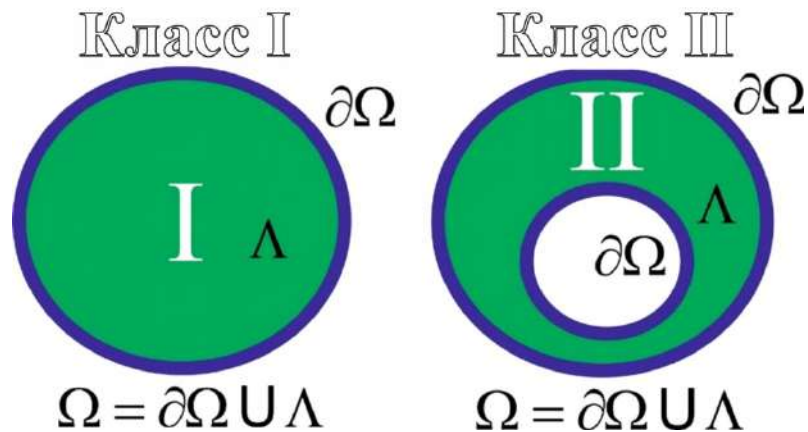


Рисунок 61. Иллюстрация классификации краевых задач реакции-диффузии на основе структуры геометрической формы границы.

При невыполнении условия (5.15) задача в фантоме будет относиться к Классу I. 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. Соответственно свойства границы и пространства диффузии относительно как непосредственно параметров

моделирования, так и относительно задания начальных и граничных условий могут формировать однородность и неоднородность упомянутых множеств. Это задает подклассы классификации. Их возможные варианты представлены в Таблице 20. В английском языке предложенная классификация обозначается H/H Classification (сокращение от Homogeneity/Heterogeneity) [297]. В русском языке можно предложить сокращение (НН)О/(НН)О в конечном итоге так же сводящееся к написанию Н/Н.

Таблица 20. 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.

Например, рассмотренные в Главе 3 фантомы биологических объектов относятся к разным типам по Н/Н классификации. Фантомы нейроваскулярной единицы, изолированного синапса, области паренхимы мозга – Н/Н I.2.2. Фантом геометрического синапса – Н/Н I.2.1. При этом следует отметить, что сама по себе геометрия доменов фантома не определяет окончательно принадлежность к определенному типу. Многое зависит от непосредственной физической постановки задачи и требованиям к модели. В частности для геометрического синапса возможна формулировка задачи, при которой все стенки рассматриваются как

непроницаемые и это переводит задачу в тип Н/Н I.1.1, а для нейроваскулярной единицы диффузия ксенобиотика может потребовать построения модели в классе Н/Н I.2.1. Кроме того, существуют определенные ситуации, при которых для моделирования необходимо производить численные расчеты последовательно в нескольких доменах. Тогда формулировка модели может приводить к переходу в другой тип или даже класс. Фактически выбор стратегии моделирования процессов реакции-диффузии метаболитов с конвекцией всегда будет основываться на предварительном анализе и учете пространственных особенностей предмета исследования. Данный процесс необходим для того, чтобы обеспечить систематизированное задание начальных и граничных условий, а также физико-химических параметров, необходимых с целью корректного соответствия биологической и физической постановки задачи

Наконец существует возможность к принципиально иному подходу к теоретическому анализу пространственно-временных градиентов концентрации. Она состоит в подходе, который позволяет, по сути, избегать построения цифрового фантома как такового, ограничивая при этом вариативность формулировок как самого уравнения и его формы, так и граничных условий. Подобный подход всецело будет опираться на постановку задач в Н/Н II.

В следующей Главе будут представлены непосредственные примеры пространственных распределений концентраций метаболитов и влияние на них неоднородностей и барьеров в гетерогенных биологических объектах.

Глава 6. Влияние пространственного полиморфизма биологических объектов на формирование пространственных градиентов концентрации метаболитов⁵

Рассмотренный в предыдущих Главах подходы и алгоритмы позволяют проводить теоретический анализ нестационарных градиентов концентрации химических соединений в фантомах биологических объектов по сути дела любой

⁵ При подготовке данной главы диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Список на стр 339-343: [1], [4-11], [13-18], [20-27], [29-31], [39-41].

сложности. Принципиальным моментом является то, что цифровой фантом обладает не только геометрическим разнообразием формы, но, что более важно, эта вариабельность сочетается с изменением физико-химических свойств. Таким образом полиморфизм геометрической формы начинает определять структуру градиентов и свойства биологической системы.

Данное положение будет тщательно проиллюстрировано в текущей Главе на примерах фантомов, построенных ранее. Моделирование будет проводиться с постепенным усложнением структуры используемого фантома. Следует отметить, что в ряде случаев необходимо проводить дополнительную детализацию фантома, если исследователь имеет намерение получить более детальную информацию о молекулярных механизмах системы. Например, хорошо известно и доказано соответствие теории конвекционной диффузии в пористых средах непосредственному рассмотрению всей сложной структуры. Однако если принять во внимание сложную метаболическую карту превращений химического соединения внутри клетки, то для точного моделирования необходимо построение детализированного доменного фантома. Данный процесс легко выполним в рамках предложенных в работе алгоритмов. В частности, для простейшей модели нейроваскулярной единицы необходимо выбрать масштабированную совокупность тел Вороного V и затем провести операции:

$$\begin{aligned}\tilde{\Omega}_{II} &= V \setminus (\Omega_I \cup \Omega_E \cup \Omega_{BL}) \\ \Omega_{II} &= \Omega^{ellips} \cup \left(\bigcup_{i,j} Loft_{ij} \left(\tilde{\Omega}_{II}^{(i)} \rightarrow \tilde{\Omega}_{II}^{(j)} \right) \right)\end{aligned}\quad (6.1)$$

где размещение Ω^{ellips} проводится с выполнением условия (3.19) относительно используемых доменов. Применение операции (6.1) будет оправдано и необходимо в том числе и при постановке задачи о влиянии *перицитов* [311] на формирование градиентов в нейроваскулярной единицы. Однако при такой модельной системе необходимо будет проводить операцию перевода домена из объемного тела в поверхность, ее последующего масштабирования с переводом обратно в объем (придание толщины) и дополнительного объединения с доменом Ω_{BL} . Подобный

подход был уже использован в работе при построении фантомов единичной бифуркации (см. Рисунок 26) для получения домена Ω_{ESG} . В данном случае необходимо отметить, что формирование утонченной структуры может существенно усложнить численное моделирование, увеличить ресурсные затраты и в ряде случаев привести к нарушению сходимости итерационного процесса. Поэтому формулировка постановки задачи на начальном этапе должна быть осмысленной.

В следующем разделе будет рассмотрено формирование градиента глюкозы вблизи поверхности капилляра в нейроваскулярной единице.

6.1. Моделирование изменений пространственно-временных распределений концентраций глюкозы в фантомах нейроваскулярной единицы

Полученный в Главе 3 простейший 3D фантом отрезка капилляра в нейроваскулярной единице, представленный на Рисунке 21 тем не менее позволяет проводить оценку влияния полиморфизма структур доменов на формирование градиента концентрации метаболитов. Для того чтобы приступить непосредственно к моделированию и описанию решения, необходимо сделать несколько дополнительных замечаний, раскрывающих определенную подоплеку биологической структуры в данном случае и имеющих непосредственное отношение к формированию структуры, описанной ранее. Формирование структур и свойств поверхностей домена Ω_{II} напрямую связано в данном случае с понятием *гемато-энцефалического барьера* [197], который формируется в классическом представлении за счет плотности контактов между эндотелиоцитами [312]. Находящаяся рядом сложная структура из астроцитов и нейронов формирует паренхиму ткани (Рисунок 62). При этом диффузия может происходить как непосредственно из кровотока, так и из ткани в кровоток. Возможен также случай диффузии из эндотелия в паренхиму и кровоток одновременно.

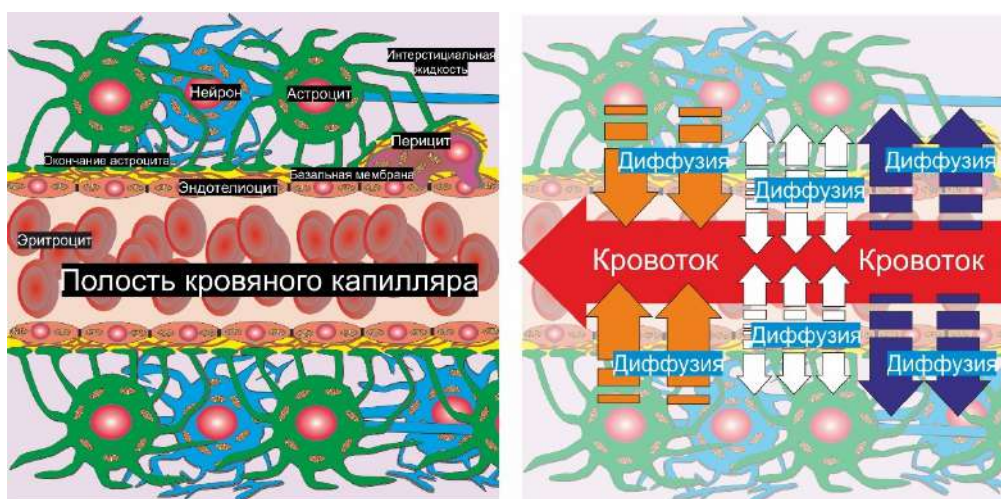


Рисунок 62. Анатомическая схема структуры нейроваскулярной единицы на уровне капилляра. Часть капиллярного кровотока с включенными внутри эритроцитами окружена эндотелием, базальной мембраной, перицитами, астроцитами и нейронами (слева). Клетки изображены с ядром и митохондриями. Отростки астроцитов (end-feet) представлены как зона соприкосновения с базальной мембраной и перицитом. Физические процессы конвекции и диффузии показаны в соответствующих областях (справа).

Принципиальные аспекты создания данного фантома, подробно описанные в Главе 3 в неявном виде, учитывают биологический аспект особенностей транспорта метаболитов через гемато-энцефалический барьер. Если в качестве рассматриваемого соединения выбирается вещество, относительно свободно проходящее через поверхности доменов без переносчиков, то формулировка фантома и распределение свойств меняется, в частности, исчезает значительная разница между $\partial\Omega_{II}^{(H_{free}^{inner})_j}$ и $\partial\Omega_{II}^{(H_{end-feet}^{inner})_j}$. В предполагаемом случае теоретического анализа градиента концентрации глюкозы обязательно учитывать наличие мембранных переносчиков.

Перенос глюкозы осуществляется посредством хорошо известного семейства натрий-зависимых обратимых переносчиков (GLUT) [313] входящего в состав более глобального семейства транспортеров растворенных веществ SLC2 [271]. 14 известных изофермента семейства (GLUT1–14) широко представлены в эндотелиальных клетках, глии и нейронах [314]. Несмотря на все разнообразие идентифицированных мембранных белков упомянутого семейства GLUT1 и GLUT3 являются основными переносчиками глюкозы в нейроваскулярной единице [315] и этот процесс описывается обычными уравнениями для пассивного

транспорта. При физиологических условиях гликолиз в мозге не лимитирован транспортом глюкозы, а в основном определяется ее фосфорилированием гексокиназой и превращением в глюкозо-6-фосфат. Необходимо отметить, что численные измерения показывают асимметричное распределение содержания GLUT1 на стороне люмена и аблюминальной мембране, причем до 40 % белка GLUT1 может быть изолировано внутри цитоплазмы клеток [315]. При этом существует целый ряд исследований показывающих различное содержание GLUT1 в упомянутых мембранах и цитоплазме полученных из клеток человека и других млекопитающих и эти данные разнятся [270].

При моделировании описанных выше соединений в фантомах, показанных на Рисунках 21-22, можно использовать различные подходы. Мультифизическая платформа может быть настроена на последовательное вычисление с использованием нескольких модулей, описывающих различные домены. Для выбранного случая это удачное решение, поскольку позволяет последовательно формировать градиенты в каждом домене, и такой подход во многом предопределён послойным расположением доменов. Другой подход состоит в использовании одного расчетного узла, настроенного с учетом существования *функций разрыва потока*. Связь данной настройки расчетных модулей с используемым фантомом проиллюстрирована на Рисунке 63.

Представленные выше соображения формируют уточнение постановки краевой задачи (5.3) для выбранного случая. Детализация затрагивает мастер-уравнение в ряде доменов, свойства поглощения среды и упомянутые функции разрыва потока. Конвекционное поле для рассматриваемого фантома получено в Главе 4.

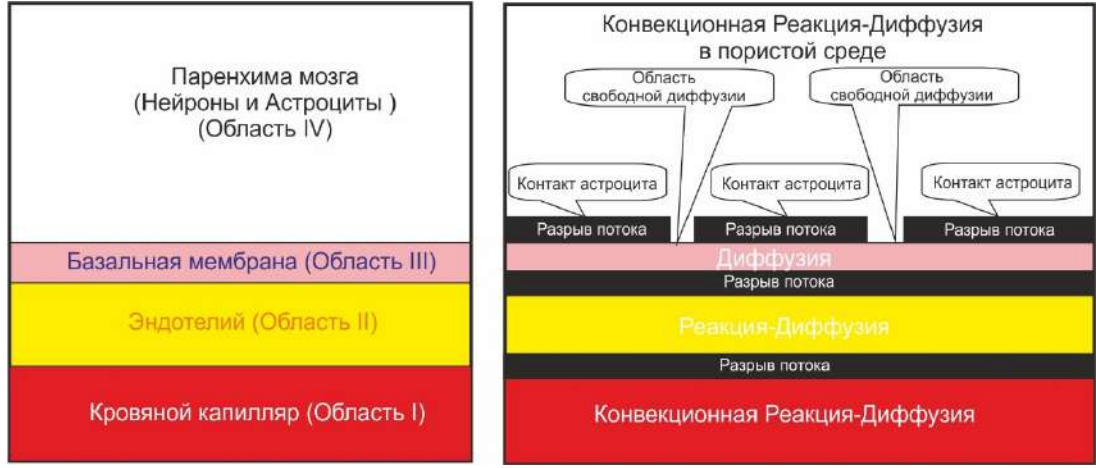


Рисунок 63. Схематическое представление распределения физических процессов и условий по доменам фантома нейроваскулярной единицы [316]. Базовые области, формирующие домены по биологической постановке задачи Рисунка 62 представлены **слева**. Физические процессы и локализация функций разрыва потока показаны на схеме **справа**.

Классическая диффузия в Ω_{II} сопровождается перколяцией в ISF через слои и тоннели в паренхиме. Данное явление требует изменения мастер-уравнения в задаче (5.3) в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} [\alpha_{ICF} X_{Glc}(\vec{r}, t)] = \nabla \cdot \left(\left(\mathbf{D}_d + \frac{\alpha_{ICF}}{\tau} \mathbf{D} \right) \cdot \nabla X_{Glc}(\vec{r}, t) \right) \\ - \vec{u} \cdot \nabla X_{Glc}(\vec{r}, t) + f_{con}(X_{Glc}(\vec{r}, t), \vec{r}) \end{aligned} \quad (6.2)$$

где α_{ICF} - пористость, которая еще часто называется объемной фракцией ISF и τ представляет собой извилистость (tortuosity) интерстициального пространства. Кроме того, в выражение включается тензор дисперсии $\mathbf{D}_d$. Его компоненты зависят от среднего значения вектора скорости течения жидкости $\vec{u}$ в свободном пространстве:

$$D_{(d)ij} = \frac{1}{u} \sum_{k,l=1}^3 a_{ijkl} u_k u_l; \quad u = \sqrt{\sum_{k=1}^3 u_k^2}; \quad (6.3)$$

где a_{ijkl} есть свойство называемое *дисперсностью* пористой среды и u_k есть k -й компонент среднего вектора скорости течения жидкости $\vec{u}$ [317]. Начиная с начала 60-х годов XX века, почти все исследования по дисперсии растворов были ограничены изотропными пористыми средами. Для такой среды было показано, что

компоненты тензора дисперсии зависят только от двух материальных коэффициентов обозначаемых как *продольная* ($D_{(d)L}$) и *поперечная* ($D_{(d)T}$) дисперсность [318]. В общем случае данные величины являются нелинейными функциями скорости:

$$D_{(d)L} = \frac{D_c}{\tau} + \alpha_L u^n; \quad D_{(d)T} = \frac{D_c}{\tau} + \alpha_T u^n; \quad n \in [1, 2] \quad (6.4)$$

где коэффициенты α_L и α_T есть продольная и поперечная дисперсность пористой среды в направлении транспорта соответственно, а D_c - коэффициент диффузии вещества c в растворе и n – эмпирическая константа [319]. Предположив, что продольная дисперсность пропорциональна линейным размерам фантома (L_{surround}) [320] и приняв во внимания уже рассматриваемое в Главе 4 среднее значение скорости конвекции в ISF составляющее примерно 5×10^{-7} м/с [236], можно пренебречь вторым слагаемым в правой части (6.4). Таким образом дисперсия примет вид:

$$D_{(d)L} = D_{(d)T} = \frac{D_c}{\tau}; \quad (6.5)$$

Компоненты тензоров в мастер-уравнении задачи (5.3) и в (6.2) измеряются экспериментально. Несмотря на попытки описать истинный процесс диффузии, на сегодняшний день общепринято, что градиенты в биологической ткани изображаются в масштабе вокселей полученных изображений [321]. В этом случае физический параметр (коэффициент диффузии) заменяется на глобальный статистический параметр кажущийся коэффициент диффузии (apparent diffusion coefficient (ADC)) [322]. Неинвазивное наблюдение распределений перемещения, вызванных диффузией воды *in vivo*, дает подробную информацию о тонких структурных особенностях и геометрической организации нервной паренхимы, что позволяет получить эффективный метод измерения анизотропии ткани головного мозга основанный на магнитно-резонансной томографии водной диффузии [323]. При этом элементы тензора диффузии определяются выражением

(5.4). Величины физических параметров моделирования конвекционной реакции-диффузии в рассматриваемом фантоме представлены в Таблице 21.

Таблица 21. Диффузионные свойства среды доменов фантома. Значения коэффициентов диффузии будут использоваться в качестве D_c [324].

Параметр	Описание физической величины	Значение	Ссылка литературы
$D_{Glc\ CBF}$	Коэффициент диффузии в кровотоке	$3.1 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$	[172]
$D_{Glc\ BL}$	Коэффициент диффузии в базальной мембране	$1.6 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$	[325]
D_{Glc}	Коэффициент диффузии в астроцитах и нейронах 37°C	$8.7 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$	[172]
σ_{xx}	Коэффициент в тензоре диффузии/дисперсии	1	[323]
$\sigma_{yy} = \sigma_{zz}$	Коэффициент в тензоре диффузии/дисперсии	0.33	[323]
α_{ISF}	Пористость (объемная фракция ISF)	0.36	[237]
τ	Извилистость ISF	1.635	[326]

Третье слагаемое правой части мастер-уравнения краевой задачи (5.3) и (6.2) включает в себя и соответствует потреблению глюкозы в среде. Как только глюкоза попадает в клетку она превращается в глюкозо-6-фосфат в реакции, катализируемой первым ферментом гликолиза – гексокиназой [327]. Ее активность наблюдается в кровотоке, эндотелиальных клетках и паренхиме. Хотя кинетические свойства данного фермента хорошо изучены [273, 274], необходимо учитывать активность всего метаболического пути гликолиза. Уравнение скорости для гексокиназно-фосфофруктокиназной системы было предложено в 1996 году Heinrich and Schuster [328], но его следует дополнить слагаемым, учитывающим классические эффекты кинетики Михаэлиса-Ментон [329]. В окончательном виде потребление глюкозы примет вид:

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

$$\varepsilon_{Glc/ATP}^{\Omega_{I/E/II}} = k_{Glc}^{\Omega_{I/E/II}} X_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}} \left[1 + \left(\frac{X_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}}}{K_{I,ATP}} \right)^{nH} \right]^{-1} \quad \vec{r} \in \Omega_{I/E/II} \quad (6.6)$$

Выражение (6.6) включает не только концентрацию глюкозы, но также концентрацию аденозин трифосфата (АТФ) - $X_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}}$. Кинетическое уравнение стационарной реакции активности гексокиназы напрямую зависит от концентрации АТФ. Тем не менее, уровень данного метаболита в значительной степени стабилизирован в живых клетках, и он остается малоизменённым в широком диапазоне других параметров [330]. С учетом этого в данном случае концентрацию АТФ можно принять постоянной и выражение (6.6) трансформируется в классическую простую гиперболическую зависимость. Также предполагается, что эндотелиальные клетки и паренхима имеют близкие кинетические характеристики в контексте потребления глюкозы, но уровень гексокиназы в крови ниже $\varepsilon_{Glc/ATP}^{\Omega_I} \ll \varepsilon_{Glc/ATP}^{\Omega_E} \approx \varepsilon_{Glc/ATP}^{\Omega_{II}}$.

В случае рассматриваемого примера формирования градиентов концентрации глюкозы существование трансмембранных переносчиков в эндотелиальных клетках и окончаниях астроцитов (end-feet) при моделировании в рамках одного расчетного узла платформы приводит к нерегулярности процесса диффузии. В самом деле, как только молекулы глюкозы достигают поверхностей определенных областей, они сталкиваются с препятствием. Свободная диффузия отсутствует при прохождении через $\partial\Omega_E^{H^{inner}}$ и $\partial\Omega_E^{H^{outer}}$. Для $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$ существует комбинация свободной диффузии (пространство между окончаниями астроцитов, Рисунок 22 (справа)) и переноса через транспортеры так же, как это реализовано в мембранах эндотелия. Данный феномен порождает внутренние неоднородности потока в Ω , что описывается функциями разрыва потока. Данные функции включают в себя как кинетические характеристики переносчиков, так и их плотность на поверхностях моделируемых доменов. Поскольку при достаточно высокой концентрации глюкозы кинетические характеристики можно рассматривать постоянными, то основная изменчивость в потоке через мембрану будет обусловлена флуктуациями содержания белков-переносчиков. Для каждого транспортера уравнение скорости представляет собой типичную гиперболическую функцию с максимальной

скоростью ($V_{\max}^k$) и сродством (K_m^k). Суперпозиция активностей определяется следующим выражением:

$$\begin{aligned} & -\vec{n} \cdot \left(\vec{J} + \vec{u} \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{\partial\Omega_E^{H^{inner}} / \partial\Omega_E^{H^{outer}} / \partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \Big|_{\vec{r} \in S_{end-feet}}} = \sum_k \frac{f_{GLUT(k)}(\vec{r}) \cdot V_{\max}^k \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m^k + X_{Glc}(\vec{r}, t)}; \\ & -\vec{n} \cdot \left[\left(\vec{J} + \vec{u} \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}} - \left(\vec{J} + \vec{u} \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t) \right)_{\partial\Omega_{BL}^{H^{outer}}} \right] = 0; \quad \vec{r} \in \partial\Omega_{II}^{H^{inner}} \setminus S_{end-feet} \end{aligned} \quad (6.7)$$

Функция $f_{GLUT(k)}(\vec{r})$ в (6.7) описывает пространственное распределение GLUTs в поверхностях доменов соответствующих мембранам биологических структур. Она определена на $\partial\Omega_E^{H^{inner}}$, $\partial\Omega_E^{H^{outer}}$ и $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$. В первом и во втором случае выражение (6.7) соответствует транспорту в мембранах эндотелиоцитов, а в третьем – переносу глюкозы в мембранах окончаний (end-feet) астроцитов. Общепринято, что транспорт глюкозы через мембраны до паренхимы осуществляется изоферментом GLUT1 [331]. В соответствии с данным предположением правая часть (6.7) примет вид:

$$\sum_k \frac{f_{GLUT(k)}(\vec{r}) \cdot V_{\max}^k \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t)}{K_m^k + X_{Glc}(\vec{r}, t)} = \frac{N_{GLUT1}^{\partial\Omega_E^{H^{inner}} / \partial\Omega_E^{H^{outer}} / \partial\Omega_{II}^{H^{inner}}} \cdot k_{cat}^1 \cdot X_{Glc}(\vec{r}, t)}{N_A \cdot (K_m^1 + X_{Glc}(\vec{r}, t))} \quad (6.8)$$

где $N_{GLUT1}^{\partial\Omega_E^{H^{inner}} / \partial\Omega_E^{H^{outer}} / \partial\Omega_{II}^{H^{inner}}}$ - число переносчиков на мкм^2 ; k_{cat}^1 - число оборотов GLUT1 и N_A - число Авогадро. Величины параметров кинетических характеристик выражения (6.8) представлены в Таблице 22.

Таблица 22. Кинетические характеристики транспорта глюкозы через переносчик GLUT1, применяемые при моделировании.

Параметр	Описание физической величины	Значение	Ссылка литературы
K_m^1	Константа аффинности глюкозы к GLUT1	8 ммоль/л	[324]
$N_{GLUT1}^{H_{\partial\Omega_E}^{inner} / H_{\partial\Omega_E}^{outer}}$	Число GLUT1 в мембранах эндотелиоцитов	1.0×10^3 1/мкм ²	[324]
$N_{GLUT1}^{H_{\partial\Omega_{II}}^{inner}}$	Число GLUT1 в мембранах окончания астроцитов (end-feet)	0.018×10^3 1/мкм ²	[324]
k_{cat}^1	Число оборотов GLUT1 при 37°C	1.166×10^3 1/с	[332]

$k_{Glc}^{\Omega_{E/II}}$	Кинетическая константа гексо-фосфофруктокиназной системы	$120 \times 10^{-3} \text{ 1/c}$	[333]
$K_{I,ATP}$	Константа ингибирования АТФ в гексо-фосфофруктокиназной системе	1 мМ	[333]
K_{Glc}	Константа аффинности глюкозы	0.05 мМ	[329]
nH	Степенной параметр гексо-фосфофруктокиназной системы	4	[329]
$X_{ATP}^{\Omega_{I/E/II}}$	Концентрация АТФ в различных доменах фантома	1 мМ	[334]

Представленные выше утверждения дополняются распределением по участкам границы доменов фантома граничных условий. Условие (5.11) применяется на границе $\partial\Omega_I^{S'}$. Условие (5.12) используется на $\partial\Omega_I^{S''}$ и $\partial\Omega_{II}^{H^{outer}/S'/S''}$. Условие (5.9) применяется к $\partial\Omega_{E/BL}^{S'/S''}$. Расчеты выполнялись в COMSOL Multiphysics Software ver. 5.5 с использованием расчетной сетки User-Controlled Extra-Fine Meshes с минимальным углом между поверхностями в 240° и масштабный коэффициент размера элементов (elemental size scaling factor) 0,1. Таким образом, используя результаты расчетов конвекционного поля в люмене капилляра и домене паренхимы, представленные в Главе 4, можно получить нестационарные градиенты концентрации глюкозы в рассматриваемом фантоме (Рисунок 64). Примечательно, что существует значительный перепад в градиенте между капилляром и непосредственно доменом паренхимы. При этом падение скорости кровотока при условии существенного базового поглощения глюкозы тканью приводит к значительному понижению ее содержания в Области I (люмене), а в случае возрастания скорости изменения градиента в этой области не настолько выражены [316]. В обоих случаях в масштабах концентрации глюкозы в крови изменения в паренхиме представляются малозаметными. В то же время при более детальном рассмотрении временной динамики градиентов в Области IV (домен Ω_{II}) обусловленной изменением скорости течения крови в сосуде можно обнаружить, что изменение площади отростков астроцитов, закрывающих базальную мембрану оказывает значительное влияние на формирование градиента.

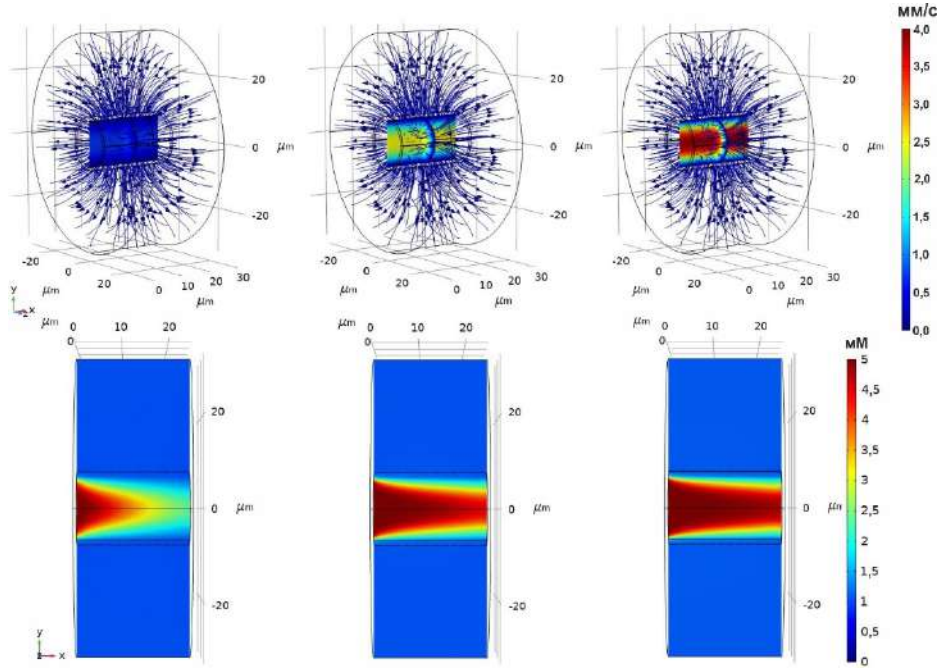


Рисунок 64. Динамика изменения концентрации глюкозы в фантоме нейроваскулярной единицы при изменении скорости кровотока в капилляре. В верхней части представлены паттерны конвекционного поля скоростей (полученные в Главе 4).

Для количественного описания данного явления введем отношение:

$$\delta_{end-feet} = \frac{S_{end-feet}}{S_{total}} \cdot 100\% \quad (6.9)$$

Выражение (6.9) показывает, какой процент от $\partial\Omega_{II}^{inner}$ закрыт астроцитами и имеет функцию разрыва потока, а где происходит свободная диффузия. Примеры того, как это реализовано в фантоме представлены на Рисунке 22. Паттерны концентрации глюкозы в фантоме при различных значениях $\delta_{end-feet}$ представлены на Рисунках 65 и 66. Примечательно, что влияние скорости кровотока в капилляре на изменение градиента глюкозы при высоком потреблении в значительной степени зависит от $\delta_{end-feet}$. Если почти все пространство поверхности домена Ω_{II} покрыто выростами астроцита и в условии (6.7) для $\partial\Omega_{II}^{H^{inner}}$ практически нет места для свободной диффузии ($\delta_{end-feet}$ имеет высокое значение), то изменение содержания глюкозы в домене вполне предсказуемо. Снижение приходящей в потоке глюкозы приводит к уменьшению уровня метаболита в ткани. В этом случае можно видеть достаточно понятную последовательность событий, в которой уменьшение потока

крови через условие (5.11) уменьшает поток, но и в последствии высокое потребление сопровождается снижением уровня в домене паренхимы.

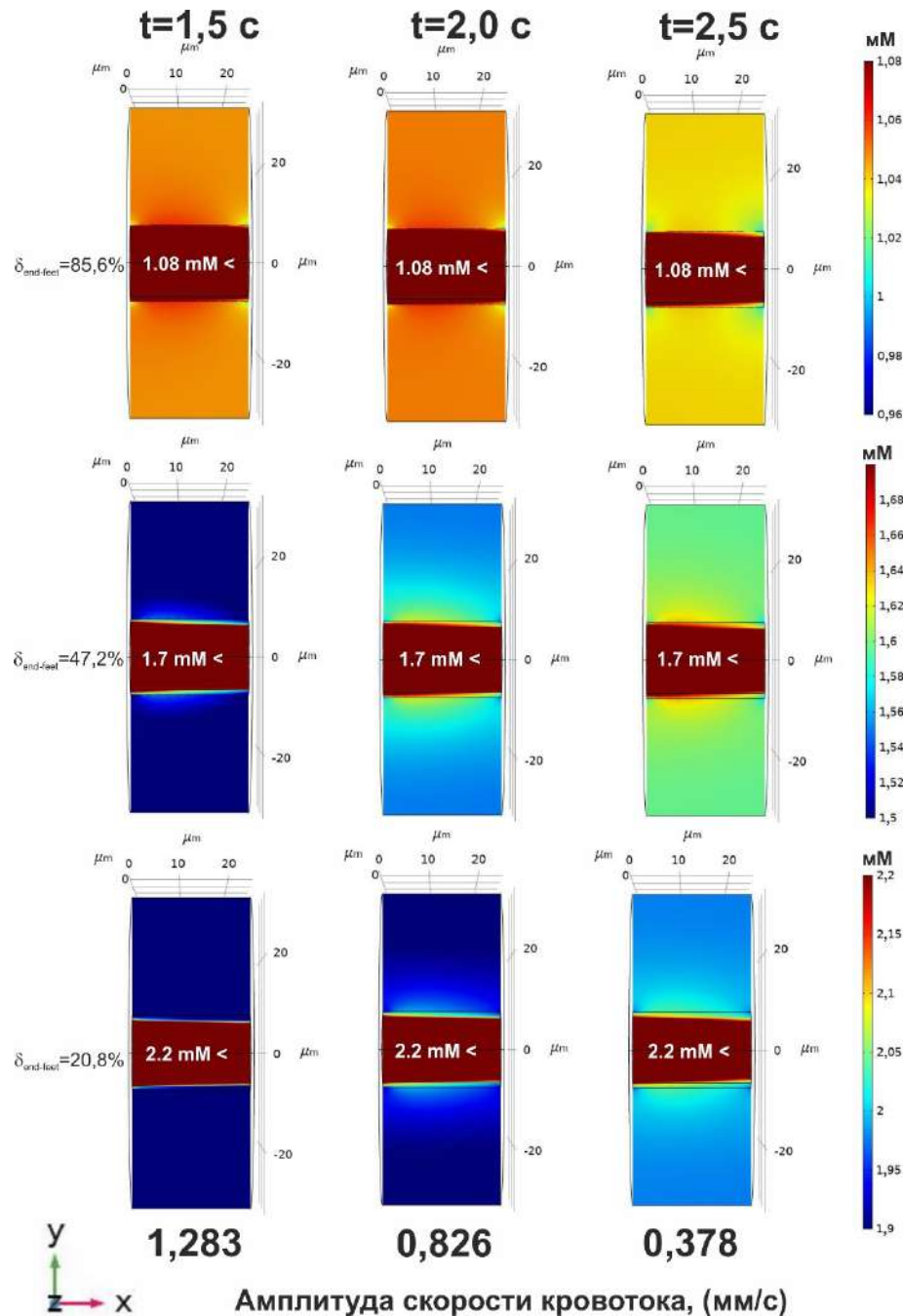


Рисунок 65. Паттерны временной динамики градиента концентрации глюкозы в фантоме нейроваскулярной единицы при условии **снижения кровотока** в разных соотношениях площади отростков астроцитов.

Однако, если область свободной диффузии в условии (6.7) высока ($\delta_{\text{end-feet}}$ имеет низкое значение), уменьшение потока приносит увеличение содержание глюкозы в Ω_{II} . Подобное явление можно объяснить тем обстоятельством, что при уменьшении

площади отростков астроцитов освобождается большее пространство для свободной диффузии и глюкоза начинает быстрее попадать в Область IV при условии замедления оттока глюкозы из области моделирования.

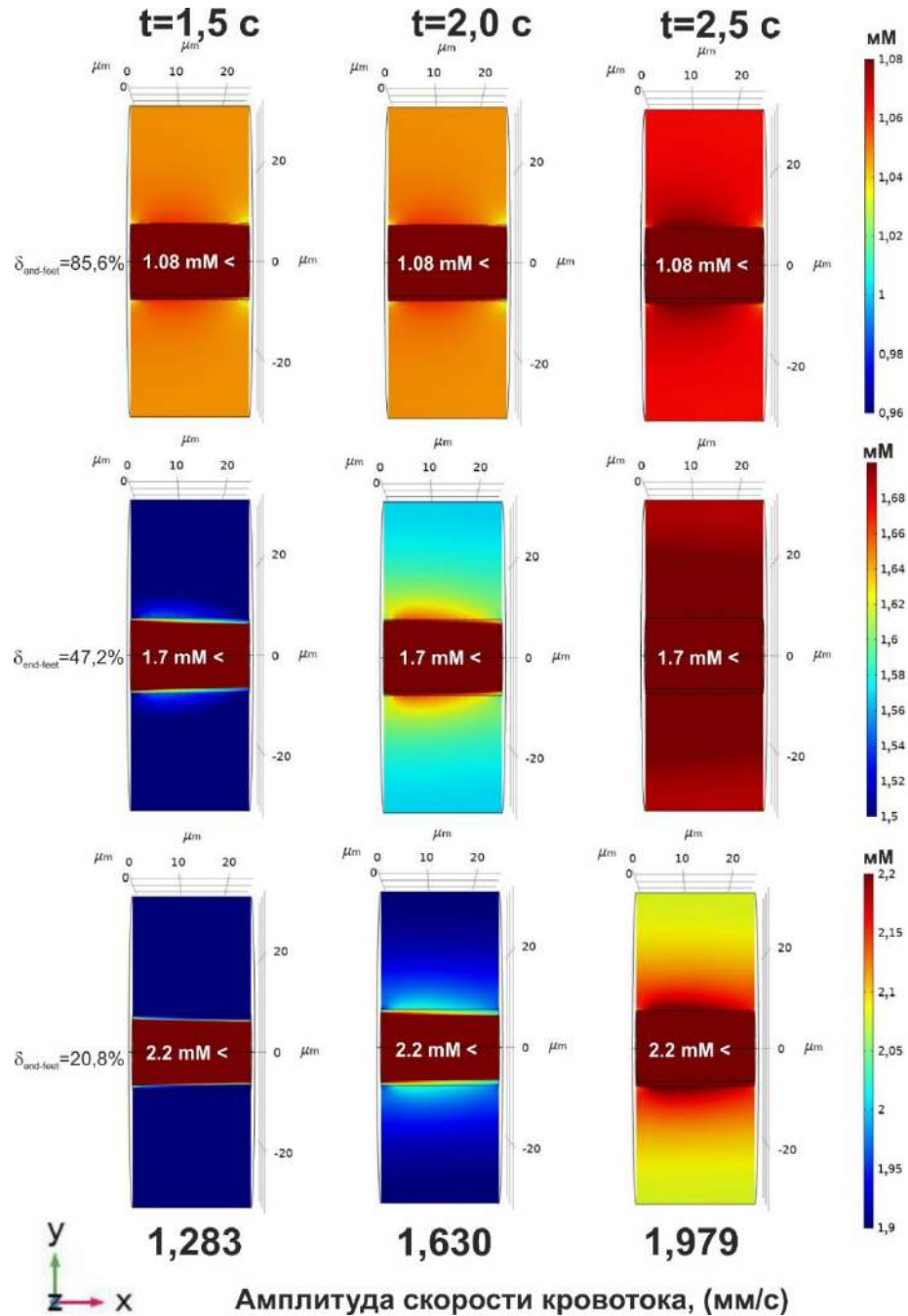


Рисунок 66. Паттерны временной динамики градиента концентрации глюкозы в фантоме нейроваскулярной единицы при условии **увеличении кровотока** в разных соотношениях площади отростков астроцитов.

В то же время при повышении скорости ($f_{shift}^{inc}(t)$) в паттернах при различных значениях $\delta_{end-feet}$ не наблюдается значительных отличий и возрастание скорости кровотока всегда приводит к росту концентрации глюкозы в Ω_{II} .

При этом структура $\partial\Omega_{II}^{H_{inner}}$ изменяет амплитуду градиента глюкозы в Области IV. Это наглядно демонстрируется на диаграмме, представленной на Рисунке 67.

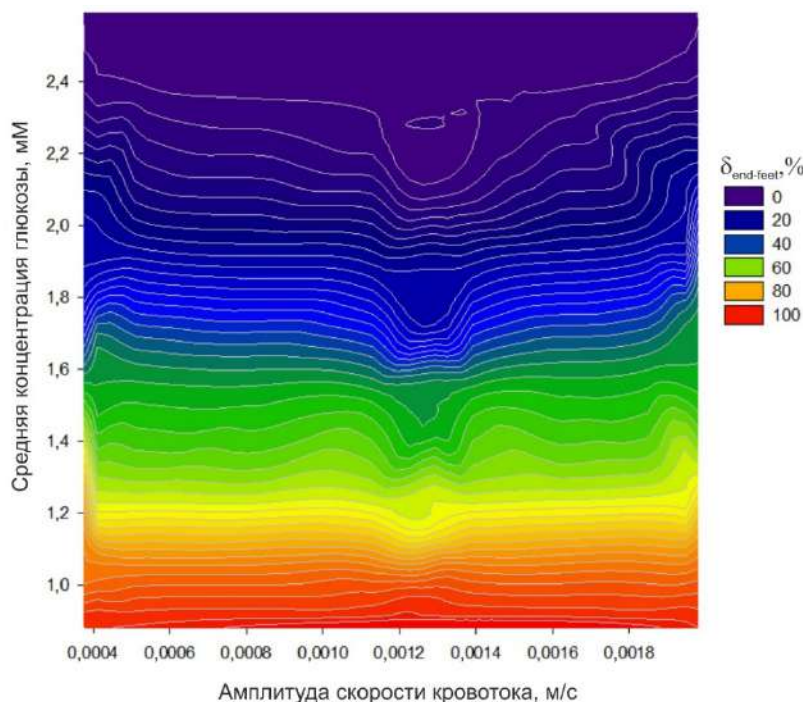


Рисунок 67. Диаграмма зависимости средней концентрации в Области IV от амплитуды скорости кровотока при определенных значениях $\delta_{end-feet}$.

Увеличение интервалов между отростками астроцитов при тех же значениях амплитуды скорости приводит к возрастанию значения концентрации глюкозы в паренхиме. Средние значения содержания глюкозы варьируются от 1.03 ± 0.02 mM ($\delta_{end-feet} = 85.6\%$) до 2.2 ± 0.3 mM ($\delta_{end-feet} = 20.8\%$), что вполне соответствует измеренным экспериментальным значениям 1.7 ± 0.9 mM [335].

Наглядная иллюстрация эффекта увеличения концентрации глюкозы в паренхиме вблизи капилляра при снижении кровотока показана на Рисунке 68. Примечательной особенностью является то, что в области средних значений $\delta_{end-feet}$ уменьшение скорости кровотока приводит к возрастанию потока через окончания астроцитов при том, что при снижении показателя ниже 20% процентов изменений практически не происходит. Это обусловлено прохождением большей части глюкозы через область свободной диффузии.

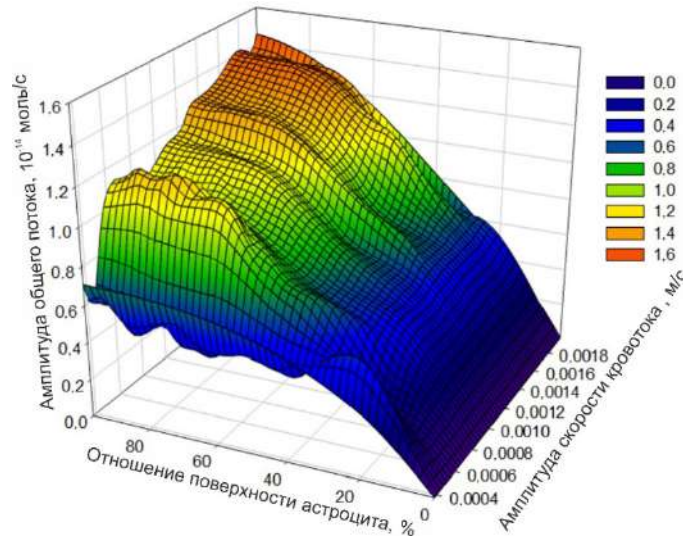


Рисунок 68. Диаграмма зависимости интегрального потока через поверхность отростков астроцитов от амплитуды скорости кровотока и $\delta_{end-feet}$.

Для оценки влияния изменения скорости кровотока на изменения концентрации глюкозы можно воспользоваться соотношением концентрации, нормированной на величину усредненной концентрации при средней физиологической скорости:

$$\delta_{nutrient} = \frac{X_{Glc}(\vec{r}, t)}{\langle X_{Glc}(\vec{r}, t) \rangle \big|_{\langle \vec{u} \rangle = u_0}} \quad (6.10)$$

Тогда можно оценить изменения $\delta_{nutrient}$ при изменении параметров системы и диаграммы подобных зависимостей представлены на Рисунке 69.

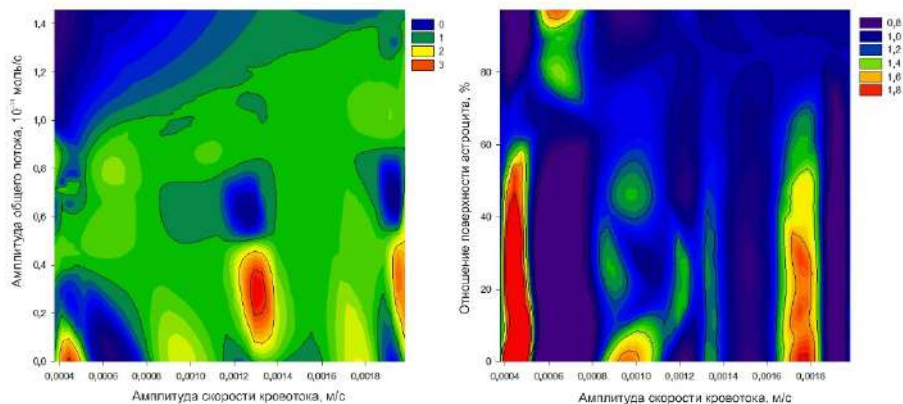


Рисунок 69. Изменение $\delta_{nutrient}$ в Области IV в зависимости от амплитуды скорости при вариации амплитуды общего потока (слева) и $\delta_{end-feet}$ (справа).

Изменение скорости кровотока приводит к изменению $\delta_{nutrient}$, причем, как и в случае с интегральным потоком через поверхности отростков астроцитов при

относительно низком $\delta_{end-feet}$ наблюдается возрастание относительного содержания глюкозы в случае сниженного уровня конвекции в люмене.

Значение наличия пространственных лакун между end-feet неоднократно отмечалось как необходимое условие для описания уровня глюкозы в паренхиме [324]. При этом экспериментально доказано, что структура контактов астроцитов в нейроваскулярной единице может меняться с возрастом и при патологии [336]. Поэтому воздействие данного параметра, определяющего геометрический полиморфизм биологической системы на градиенты концентрации существенного метаболита для мозга, имеет большое биологическое значение. Результаты моделирования показывают, что структура контактов астроцитов в нейроваскулярной единице существенно влияет на уровень глюкозы в паренхиме при изменении скорости кровотока. В следующем разделе будет рассмотрен пример моделирования в фантоме артериолы для случая диффузии важнейшего медиатора.

6.2. Теоретический анализ влияния гликокаликса и внутренней эластической мембраны на градиенты концентрации оксида азота в артериальной стенке

Оксид азота (NO) представляет собой хорошо известный радикал, участвующий в передаче сигнала и регулирующий различные физиологические процессы тонуса артерий [337]. Для сердечно-сосудистой системы, изменение уровня NO жизненно важно, так как любые аномалии в его синтезе или доступности могут сопровождать или даже предшествовать развитию патологических состояний, таких как гипертония, атеросклероз и расстройства, связанные с ангиогенезом [338]. Кроме того, NO участвует в различных физиологических процессах в нервной и иммунной системах, играя ключевую роль в регулировании поведения, активности желудочно-кишечного тракта, а также защиты от инфекций и развития раковых опухолей [339]. Данный радикал синтезируется клеточным ферментом - NO синтазой (NOS) посредством реакции, которая преобразует L-аргинин и кислород в цитруллин и NO [340]. NOS - это сложный белок имеющий три изоформы,

которые гомологичны, хотя они и отличаются по своей структуре, регулированию и распределению: нейрональная NOS (nNOS), эндотелиальная NOS (eNOS) и индуцибельная NOS (iNOS) [341, 342]. eNOS в основном экспрессируется в эндотелиальных клетках, и она синтезирует NO импульсивным образом с заметным увеличением активности синтазы при увеличении внутриклеточного Ca^{2+} [341]. Затем NO распространяется во внешнюю стенку сосуда и в кровоток. В невысоких дозах NO, производимый эндотелиальными клетками, вызывает ослабление сосудистых гладких мышечных клеток и последующую вазодилатацию [343]. Эти функции NO осуществляются через циклический GMP, синтезированный растворимой гуанилилциклазой (sGC), гем-содержащим белком, который непосредственно активируется рассматриваемым радикалом [344]. В то же время NO считается также токсичным химическим соединением. В частности, было продемонстрировано, что NO (от макрофагов или экзогенно введенный) главным образом ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях выбранных клеток [345]. Это ингибирование происходит потому, что NO обратимо связывается с цитохром-С-оксидазой митохондриальной дыхательной цепи [346]. С точки зрения молекулярного механизма, снижение eNOS активности, вызванное существенным разобщением [341], играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, так как оно увеличивает синтез пероксинитрита (ONOO^-) во время эпизодов ишемии-реперфузии или инфаркта [347]. Поэтому, когда устанавливается градиент концентрации NO, крайне важно поддерживать баланс между физиологическим эффектом и потенциальной токсичностью, а различные регулятивные механизмы способствуют достижению стабильного уровня его производства и распределения. Как экспериментальные, так и теоретические исследования этих процессов необходимы для создания новых стратегий терапии, применяемых в клинических условиях.

Среди известных механизмов, которые регулируют градиенты концентрации NO, можно выделить различные типы. Самый простой вариант - регулирование стимулирование/ингибирование активности NOS. Он обеспечивает прямое изменение концентрации NO как в стенках сосудов, так и в окружающих тканях.

Тем не менее, этом случае также важны некоторые дополнительные биологические аспекты. Во-первых, кровоток формирует конвекционный поток, существенно влияющий на появление градиента концентрации NO. Это означает, что можно ожидать различий в пространственно-временном распределении содержания NO при различных скоростях течения в кровеносных сосудах. Кровоток может быстро удалить синтезированный в эндотелии NO из области рассмотрения. Этот процесс существенно меняет баланс концентрации NO, особенно в больших сосудах. Во-вторых, анатомическая структура артерий очень разнородна. Необходимо признать, что различные структурные компоненты обладают различными физическими и химическими характеристиками, которые также могут влиять на градиент концентрации NO. В частности, эндотелий, в котором синтезирован NO, находится между уже упоминавшимися в Главе 3 внутренней эластической мембраной (IEL) [348] и гликокаликсом (ESG) [185]. Вполне обосновано предположить, что формирование градиента NO затруднено влиянием как IEL, так и ESG. Кроме того, следует отметить, что если внутренняя эластическая мембрана обычно рассматривается как типичный барьер для распространения различных молекул [179], то ESG может даже напрямую регулировать уровни синтеза NO [349, 350]. В то же время ESG состоит из протеогликанов, гликозаминогликанов (GAGs) и гликопротеинов [349] в соотношении, формирующим вязкость конечного слоя. Снижение или удаление отдельных компонентов влияет на вязкость ESG, тем самым влияя на его диффузионную проницаемость. Таким образом, вопрос о прямой проницаемости структур для NO все еще можно считать предметом обсуждения.

При изучении формирования градиентов концентрации NO становится невозможно различить влияние изменения скорости кровотока и изменений в характеристиках среды, потому что несколько одновременных процессов играют свою роль в формировании окончательного распределения. Повышение скорости кровотока приводит к увеличению сдвигового напряжения и как следствие активности eNOS; однако этот эффект может быть уменьшен, если снижается диффузионная проницаемость среды. Чтобы найти решение этой проблемы, можно

использовать применение численных математических моделей разработанных в работе для выявления вкладов отдельных упомянутых процессов.

Теоретический анализ пространственно-временных градиентов NO проводится на основе разработанного и показанного фантома отрезка малой артерии, представленной в Главе 3 (Рисунки 18-20). Непосредственные градиенты NO получаются при численном решении краевой задачи (5.3-4) с учетом конвекционного поля, полученного в Главе 4.

Особое внимание необходимо уделить третьему слагаемому правой части мастер-уравнения краевой задачи конвекционной реакции-диффузии. Данное слагаемое существенно варьируется в доменах фантома. Наибольшая разница наблюдается между Ω_{BF} , Ω_{EN} и остальной частью Ω . В центральной части люмена кровеносного сосуда (Ω_{BF}), NO связывается гемоглобином, содержащимся в эритроцитах [351]. Этот процесс рассматривается без возможного неферментативного производства NO, высвобождаемого этими клетками. В эндотелии есть как производство NO, обеспечиваемое деятельностью eNOS, так и потребление, опосредованное связью NO к sGC [352]. Уровень активности eNOS зависит от напряжения сдвига и при изменении скорости кровотока будет меняться со временем [265]. В аблюминальных доменах предполагается, что NO потребляется реакцией второго порядка, характеризующейся общей константой скорости реакции, которая учитывает вклад различных механизмов разложения NO и реакций с другими химическими соединениями в гладко-мышечной ткани [353]. Таким образом, используя обозначения, применяемые в уравнении (6.2) третье слагаемое в мастер-уравнении краевой задачи конвекционной реакции-диффузии примет окончательный вид:

$$f_{con}(X_{NO}(\vec{r}, t), \vec{r}) = \begin{cases} -\left(k_{tissue} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t) + k_{ablum} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t)^2\right), \vec{r} \in \Omega \setminus (\Omega_{BF} \cup \Omega_{EN}); \\ -\left(k_{HB} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t) + k_{ablum} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t)^2\right), \vec{r} \in \Omega_{BF}; \\ \alpha_{eNOS} \cdot J_{ref}^{NO} \cdot \frac{f_{shear\ stress}(t)}{\tau_{ref}} - k_{tissue} \cdot X_{NO}(\vec{r}, t), \vec{r} \in \Omega_{EN}; \end{cases} \quad (6.11)$$

Величины параметров, используемых при моделировании диффузии NO представлены в Таблице 23.

Таблица 23. Физические параметры, используемые при моделировании градиентов концентрации NO в фантоме отрезка малой артерии.

Параметр	Величина	Литература и Комментарии
D_{NO}	$3,3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$	[354] [355]
$D_{NO}^{ESG_{1.0}}$	$3,3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$	Предполагаемая величина ¹
$D_{NO}^{ESG_{0.5}}$	$1,65 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$	[356]
$D_{NO}^{ESG_{0.1}}$	$3,3 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$	[357]
D_{NO}^{IEL}	$3,18 \cdot 10^{-11} \text{ см}^2/\text{с}$	[238]
k_{tissue}	0,01 1/с	[352, 358]
k_{ablum}	0,05 1/(мкМ·с)	[353, 358]
k_{HB}	1230 1/с	[351]
J_{ref}^{NO}	150 мкМ/с	[265]
τ_{ref}	2,4 Па	[265]
α_{eNOS}	1 or 5,46	Эмпирический коэффициент ²

¹ Один из возможных вариантов заключается в том, что рассматриваемый коэффициент диффузии будет таким же высоким, как и для остальной среды. Тогда $D_{NO}^{ESG_{1.0}} = D_{NO}$.² Предполагается, что активность eNOS может быть изменена путем экспрессии генов. Принимая это во внимание в выражение (6.11) включен эмпирический коэффициент, описывающий продукцию NO.

Так же, как и в случае с моделированием глюкозы значение коэффициентов диффузии рассматриваются как D_c в (5.4). Начальное условие предполагается в следующем виде:

$$X_{NO}(\vec{r}, t)|_{t=0} = X_{NO}^{base}, \vec{r} \in \Omega; \quad (6.12)$$

В дополнение к представленным выше выражениям в фантоме необходимо так же указать распределение граничных условий. Условие (5.11) применяются на $\partial\Omega_{BF}^{S_{in}}$, а условие (5.12) – на $\partial\Omega_{BF}^{S_{out}}$ и $\partial\Omega_{TA}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{out}}$ соответственно. Условие (5.9) определено на $\partial\Omega \setminus (\partial\Omega_{BF}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{BF}^{S_{out}} \cup \partial\Omega_{TA}^{L_{out}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{in}} \cup \partial\Omega_{TA}^{S_{out}})$. Расчеты выполнялись в COMSOL Multiphysics Software ver. 5.5. Варианты применявшихся расчетных

сеток для вычислений конвекционной реакции-диффузии представлены в Таблице 24 [174].

Таблица 24. Расчетные сетки, используемые при моделировании градиентов NO.

Расчетная сетка	Число элементов доменов	Число элементов поверхности	Число элементов граней
Сетка №1*	9948439	1361050	19861
Сетка №2	602764	130592	8118
Сетка №3	10361539	1407458	26664
Сетка №4	743741	161988	12210

*Сетка №1 и Сетка №3 определяются в Mesh Module of COMSOL Multiphysics 5.5 как “Finer” тип, в то время как Сетка №2 и Сетка №4 соответствует “Normal” типу в данной классификации.

Как было подчеркнуто в Главе 4, теоретический анализ градиентов метаболитов в стенке сосуда можно проводить на двух вариантах конвекционных полей в домене Ω_{BF} . Одно поле представляет минимальную среднюю скорость кровотока, в то время как другое указывает максимальную среднюю скорость потока для указанного диаметра сосуда. Результаты моделирования градиентов концентрации NO для упомянутых случаев представлены на Рисунке 70. Легко видеть, что повышение скорости кровотока приводит к большей амплитуде градиента концентрации NO, когда барьерные условия диффузии остаются постоянными. Примечательно, что этот явление сохраняется при различных степенях фенестрации IEL. Полученные результаты показывают градиент NO, при условии фиксированных диффузионных свойств ESG. Анализ двух вариантов пористости IEL показывает, что увеличение количества пор приводит к увеличению градиента NO. Этот результат предполагает, что снижение барьерной функции влияет на пространственно-временное распределение концентрации метаболита, которое формируется за барьером.

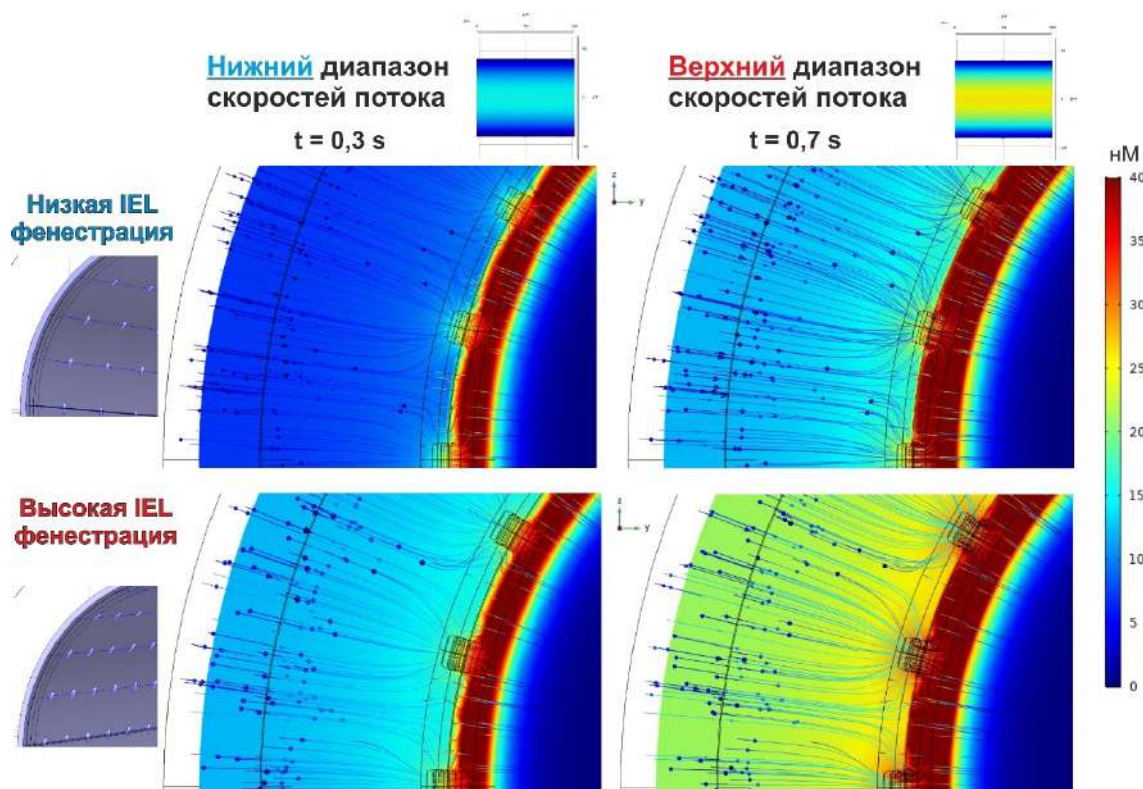


Рисунок 70. Паттерны градиента концентрации NO в кровотоке и стенке кровеносного сосуда. Синие стрелки указывают на общий поток концентраций NO. Параметры активности eNOS и масштабирующий коэффициент амплитуды тензора диффузии в ESG принимают значения $\alpha_{eNOS} = 1$ и $D_{NO}^{ESG_{0.5}}$ соответственно. Условие более низкой скорости кровотока показывает максимальную концентрацию в 46 нМ, в то время как градиент при высокой скорости кровотока имеет максимум в 68 нМ. Пороговые значения идентичны для обоих случаев фенестрации IEL.

Для анализа этого предположения были рассмотрены несколько вариантов диффузионной проницаемости ESG. Было показано, что увеличение коэффициента диффузии гликокаликса приводит к заметному снижению амплитуды градиента концентрации NO, при условии, что величина активности eNOS остается неизменной. Эффект возникает как для случая низкой (Рисунок 71), так и высокой (Рисунок 72) фенестрации IEL. В целом, можно увидеть, что в большинстве случаев домен эндотелия (Ω_{EN}) содержит наибольшую концентрацию NO, превышающую 40 нМ, хотя есть одно примечательное исключение. Если диффузионная проницаемость ESG выравнивается с проницаемостью других доменов в фантоме (за исключением Ω_{IEL}), амплитуда пространственного распределения концентрации NO уменьшается до 35 нМ при нижнем уровне в диапазоне кровотока (Рисунок 71, Рисунок 72; внизу/слева). Хотя распределение концентраций NO полностью формируется характеристиками фенестрации IEL,

именно увеличение скорости кровотока, а не увеличение количества пор в IEL восстанавливает уровни NO в эндотелии (Рисунок 71, Рисунок 72; снизу/справа).

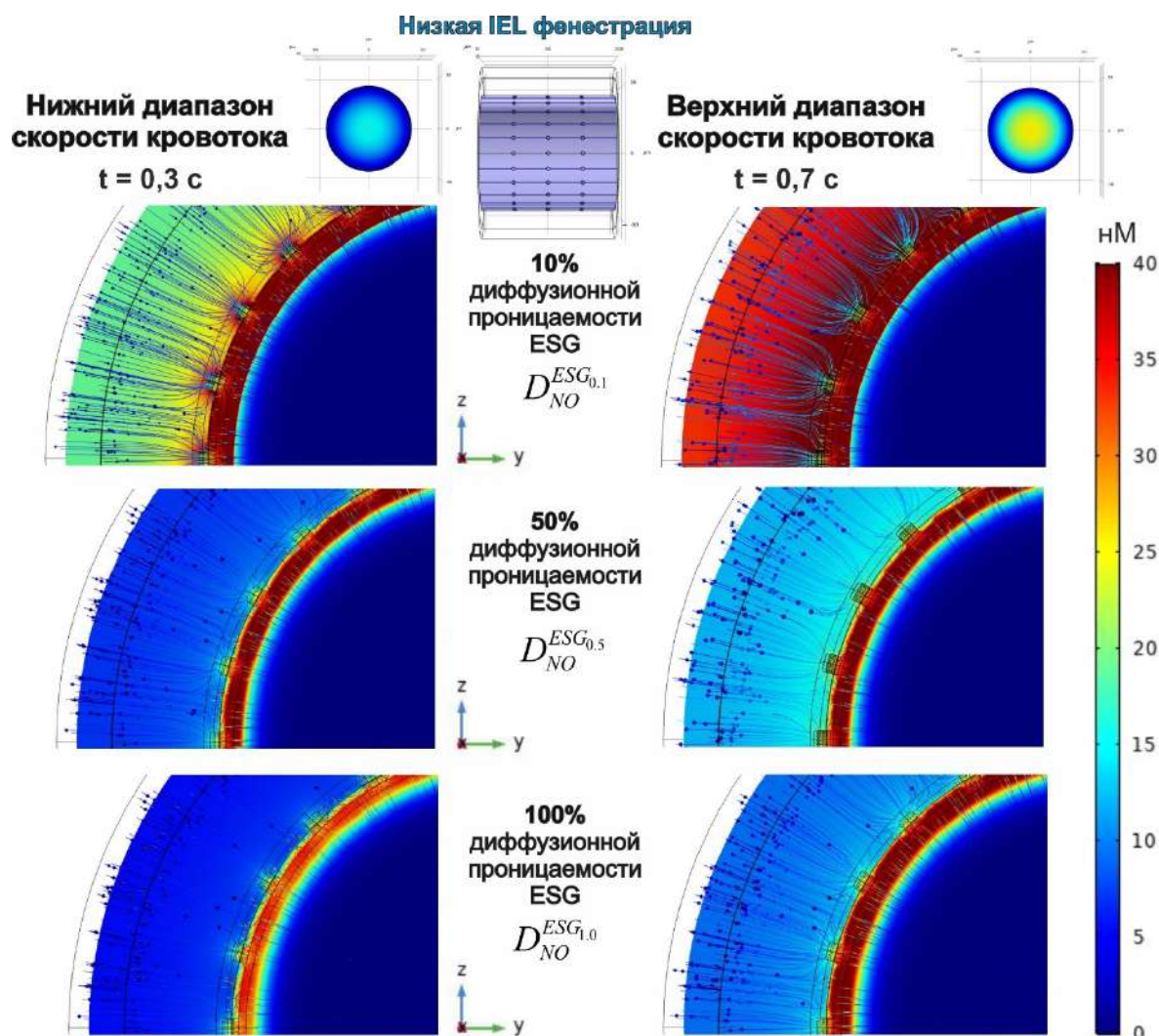


Рисунок 71. Паттерны градиента концентрации NO в кровотоке и стенке кровеносного сосуда. Синие стрелки указывают на общий поток концентраций NO. Параметры активности eNOS и масштабирующий коэффициент амплитуды тензора диффузии в ESG принимают значения $\alpha_{eNOS} = 1$ и $D_{NO}^{ESG_{0.1}}, D_{NO}^{ESG_{0.5}}, D_{NO}^{ESG_{1.0}}$ соответственно.

Необходимо отметить, что диффузионные барьеры оказывают различное воздействие на градиенты концентрации NO. Хотя проницаемость ESG влияет как на силу градиента, так и на его пиковую интенсивность, фенестрирование IEL в первую очередь влияет на распределение значений, представленных в градиентной шкале, не влияя на максимальные значения. Иллюстрацией этого является то, что когда коэффициент диффузии ESG увеличивается с 10% до 50% от возможного физиологического уровня диффузионной проницаемости доменов, пиковая концентрация NO падает с 191 нМ до 68,2 нМ в условиях высокого кровотока ($t =$

0,7 с). Тогда как изменения в структуре пор IEL приводят к незначительному различию между этими измерениями, с 191 nM (68,2 nM), что соответствует более низкому количеству пор в IEL и 189 nM (68,4 nM), отражающим более высокое количество этих пор. Повышенная активность eNOS, в результате высокого давления и высокой скорости потока крови, показывает эквивалентный эффект.

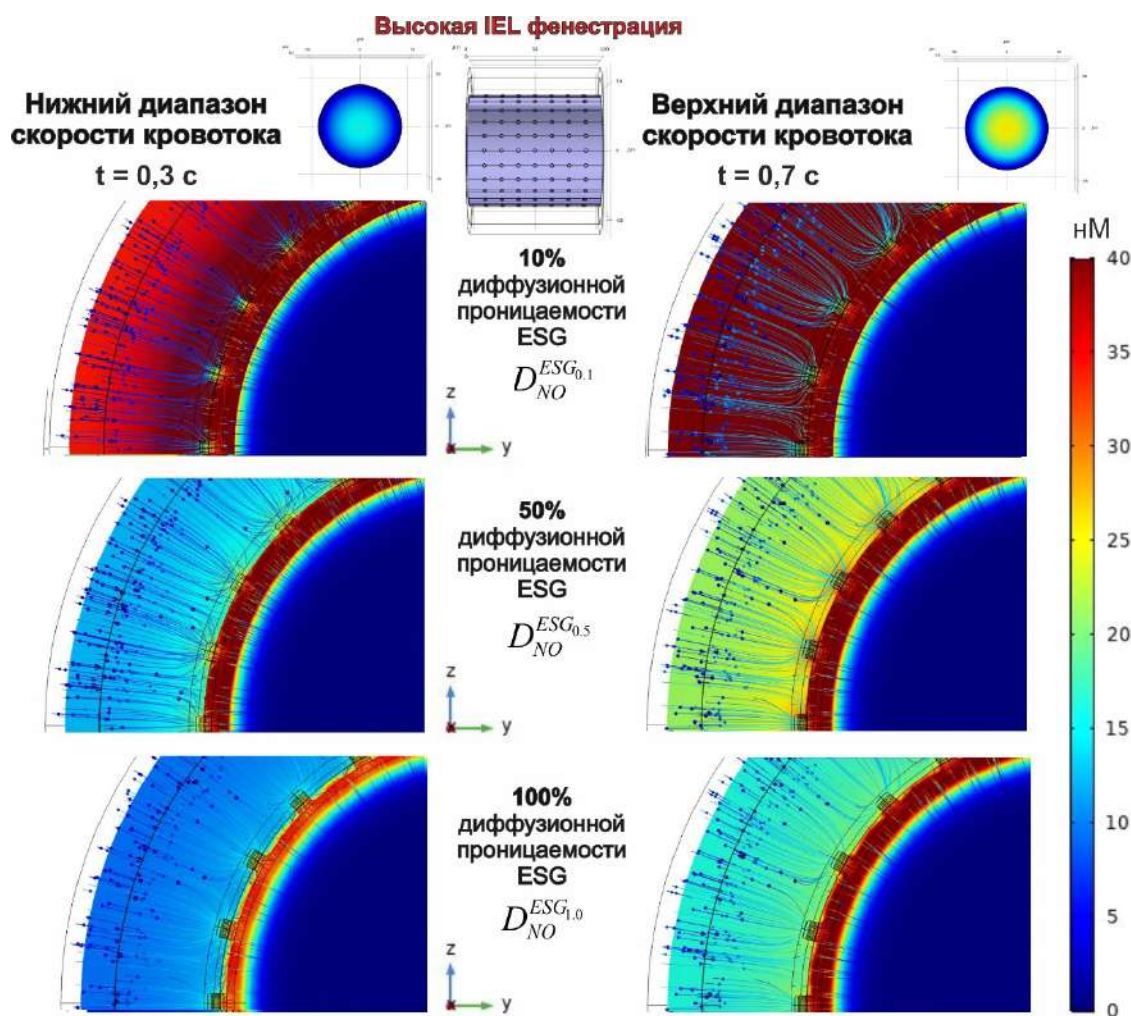


Рисунок 72. Паттерны градиента концентрации NO в кровотоке и стенке кровеносного сосуда. Синие стрелки указывают на общий поток концентраций NO. Параметры активности eNOS и масштабирующий коэффициент амплитуды тензора диффузии в ESG принимают значения $\alpha_{eNOS} = 1$ и $D_{NO}^{ESG_{0,1}}, D_{NO}^{ESG_{0,5}}, D_{NO}^{ESG_{1,0}}$ соответственно.

Снижение диффузионной проницаемости ESG значительно увеличивает амплитуду градиента концентрации NO, независимо от скорости кровотока и числа пор в IEL. Примечательно также, что при любых условиях центральная часть домена люмена последовательно показывает низкие величины концентрации NO.

Увеличение коэффициента α_{eNOS} приведет к повышенной концентрации NO во всех доменах фантома. Этот параметр демонстрирует степень предполагаемой экспрессии гена eNOS вместе с другими механизмами, которые регулируют его активацию. Результаты оценки градиентов концентрации NO в условиях повышенной активности его синтеза представлены на Рисунке 73.

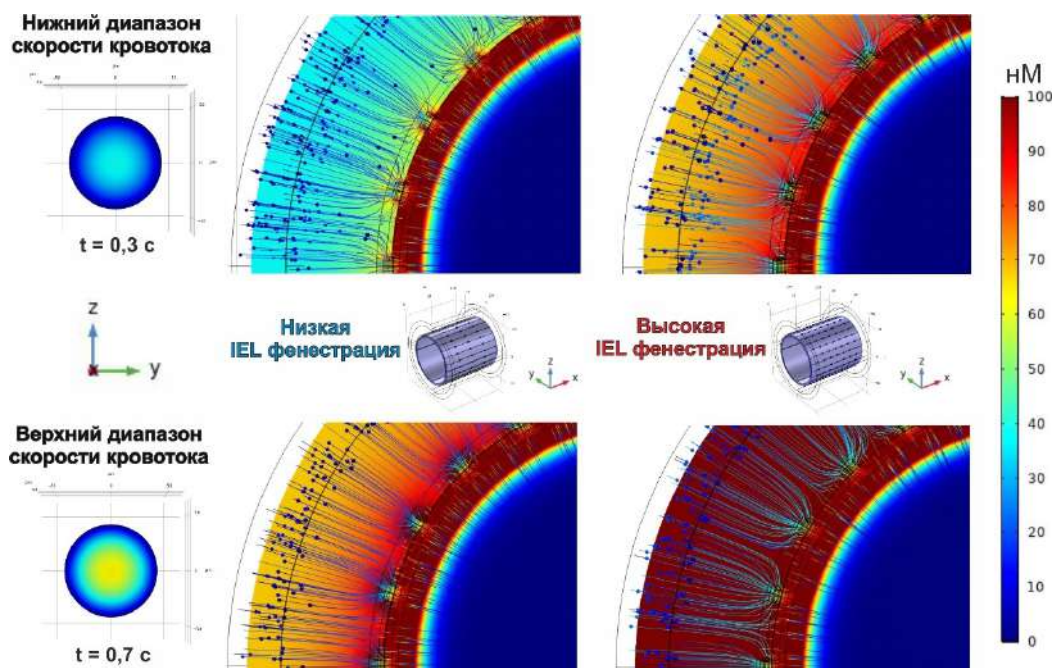


Рисунок 73. Паттерны градиента концентрации NO в кровотоке и стенке кровеносного сосуда. Синие стрелки указывают на общий поток концентраций NO. Параметры активности eNOS и размерного коэффициента диффузионного тензора в ESG имеют значения $\alpha_{eNOS} = 5.46$ и $D_{NO}^{ESG_{0.5}}$ соответственно. Нижний диапазон скорость потока крови показывает максимальную концентрацию 250 нМ, в то время как градиент при верхнем диапазоне скорости потока крови имеет максимальное значение 373 нМ. Пороговые значения идентичны для обоих случаев фенестрации IEL.

Легко видеть, что влияние уменьшения диффузионных барьеров на градиенты концентрации NO остается таким же, как и было показано выше. Следует отметить, что колебания в скорости кровотока приводят к 49% увеличению градиента NO, в то время как увеличение фенестрации IEL приводит к 79% увеличению амплитуды пространственного распределения концентраций данного медиатора.

В представленных выше результатах продемонстрировано несколько молекулярных механизмов, играющих непосредственную роль в том, как изменение скорости кровотока приводят к неоднородным градиентам концентраций NO. Во-первых, процесс удаления синтезированного оксида азота

достигается путем его прямого включения в конвективный поток. Во-вторых, важно, что процесс конвекции сопряжен со значительным уровнем потребления NO, за счет его связыванием с гемоглобином. В-третьих, повышенное кровяное давление приводит к увеличению уровней напряжения сдвига, стимулирующего активность eNOS. Среди процессов, упомянутых выше, первичное влияние изменений скорости кровотока на градиент концентрации NO обусловлено именно третьим фактором, связанным с активацией eNOS. Этот феномен как правило наиболее очевиден в анализируемых сценариях изменения кровообращения.

Тем не менее еще один аспект, влияющий на концентрацию NO в системе — это диффузионные барьеры, создаваемые IEL и ESG. Анатомия и геометрическая структура кровеносных сосудов влияет на реализацию эффектов NO, при этом существование ESG выделяется как потенциальный фактор, оказывающий влияние на роль этого медиатора в сосудистой системе [359]. Примечательно, целостность структуры ESG постоянно рассматривается как решающий элемент в формировании градиентов концентрации NO. Деградация гликокаликса приводит к снижению синтеза NO, стимулируемого напряжением сдвига [360], при этом сами характеристики внутренней поверхности кровеносных сосудов могут изменяться в зависимости от этого гемодинамического параметра через механизм, зависящий от вязкости ESG [361]. Кроме того, эндотелий может быть защищен от липополисахарид-индуцированного увеличения проницаемости клеток и продукции NO путем сохранения целостности ESG [362]. Эксперименты, проведенные на крысах *in vivo*, показывают, что гликокаликс необходим для контроля изменений в гемодинамике в их артериальной сети [363]. При этом при ишемии и реперфузии, которые обычно приводят к разрушению эндотелия-гликокаликса [364], NO способствует защите сердца, смягчая явление не восстановления потока в коронарной циркуляции и предотвращая утечку и отеки в коронарных сосудах благодаря сохранению ESG [365].

Экспериментально показано, что химический состав ESG играет важную роль в синтезе NO через активацию eNOS [366, 367]. Используя метод флуоресцентной микроскопии в частности было показано, что гликокаликс чувствует и преобразует

вертикальное механическое растяжение в активацию производства NO в зависимости от наличия как гепаран сульфата (HS), так и гиалуроновой кислоты (HA) в ESG, поскольку их удаление приводит к значительному снижению синтеза NO [368]. Примечательно, что низкое напряжение сдвига может спровоцировать активацию фермента, ответственного за расщепление HA, что приводит к снижению уровней синтеза NO [369]. Кроме того, эксперименты, проведенные при различных уровнях скорости кровообращения, показывают, что деградация ESG в результате распада HS также приводит к снижению производства NO [349]. Однако данные, полученные в ходе экспериментов, свидетельствуют о том, что, хотя HS и HA играют явную роль, они непосредственно не участвуют в синтезе NO, вызванном напряжением сдвига [370].

Экспериментальные наблюдения, рассмотренные выше, подтверждают, что состояние и геометрия ESG влияют на синтез NO в эндотелии. Однако основное внимание при этом уделяется тому, как изменения, вызванные механическими силами и изменением химического состава, способствуют формированию сдвигового напряжения, влияющего на активность eNOS. Тем не менее, результаты моделирования в данном разделе показывают, что градиент концентрации NO подвержен существенному влиянию со стороны изменений в диффузионной проницаемости ESG, которые возникают из-за колебаний вязкости. В данном разделе показано, 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. Снижение концентрации NO в условиях как низкого, так и высокого напряжения сдвига можно объяснить его способностью преодолеть диффузионный барьер под эндотелием в области люмена сосуда. В условиях пониженной вязкости ESG, диффундирующие частицы NO достигают области, где существует сильный конвекционный поток жидкости и высокие уровни их потребления. Эти теоретические выводы предоставляют инновационное объяснение экспериментально выявленной связи между

свойствами ESG и уровнями NO в стенках кровеносных сосудов [349], основанное на прямом изменении вязкости ESG. Диффузионный барьер, связанный с ESG, служит как бы фундаментом для градиента концентрации NO внутри гладкой мышечной артериальной стенки несмотря на то, что сдвиговое напряжение по-прежнему стимулирует активность eNOS. Отсутствие диффузионного барьера приводит к исчезновению градиента NO, за счет его интенсивного попадания в кровоток, который имеет высокий уровень потребления, и этот эффект, вероятно, будет усилен предполагаемым отсутствием активации eNOS, на которую влияет напряжение сдвига.

6.3. Применение метода диффузионного поля сферических источников для описания градиентов концентрации метаболитов вблизи локальной части сети кровеносных сосудов

Рассмотренный в предыдущих разделах примеры моделирования градиентов метаболитов вблизи поверхностей кровеносных сосудов можно масштабировать на более крупные отрезки капиллярной и артериальной сети.

Одна из проблем, возникающих при анализе крупных фантомов, заключается в том, что проведение численных расчетов оказывается весьма трудоемким и, кроме того, создание проработанного фантома с разделением на домены становится отдельной и достаточно непростой задачей. В этом случае, как и при возможном получении и обработке экспериментального массива данных, можно применить метод ДПСИ. В качестве примеров рассмотрим последовательно моделирование пространственных распределений концентраций метаболитов в фантомах области пияльной оболочки, а также модельных артериальных сетей с различным уровнем бифуркаций. Моделирование с применением метода ДПСИ всегда охватывает Класс II моделей в Н/Н классификации.

Среди множества возможных метаболитов рассмотрим диффузию уже представленных в предыдущих разделах глюкозы и оксида азота, а также гидроперекиси и кислорода. Подобное сочетание позволяет рассматривать

несколько возможных физиологически значимых постановок задач с последующей математической реализацией метода ДПСИ. Значения физических параметров, используемых при упомянутых вариантах моделирования представлены в Таблице 25

Таблица 25. Физические параметры, используемые при моделировании пространственно-временных распределений в цифровых 3D фантомах с использованием метода ДПСИ.

Обозначение	Физический параметр	Величина	Литература и комментарии
D_{Glc}	Коэффициент диффузии глюкозы	$3,0 \times 10^{-4} \text{ мм}^2/\text{с}$	[371]
D_{NO}	Коэффициент диффузии NO	$3,3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$	См. Таблицу 23
D_{O_2}	Коэффициент диффузии кислорода	$1,59 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	[372, 373]
$D_{H_2O_2}$	Коэффициент диффузии H_2O_2	$4,62 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$	[374]
k_{Glc}	Константа поглощения глюкозы	$4,7 \times 10^{-1} \text{ с}^{-1}$	[371]
k_{NO}	Константа поглощения NO	$0,173 \text{ с}^{-1}$	[160]
k_{O_2}	Константа поглощения кислорода	$7,8 \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$	[372, 373]
$k_{H_2O_2}$	Константа поглощения H_2O_2	$1,2 \text{ с}^{-1}$	[374]
$X_{\partial\Omega_j}^{Glc(j)}$	Оценка содержания глюкозы ¹	0,92 мМ	Расчетная величина
$X_{\partial\Omega_j}^{O_2(j)}$	Оценка содержания кислород ²	27,7 мкМ	Расчетная величина
X_0^{Glc}	Граничное значение для глюкозы	5 мМ	[371]
$X_0^{O_2}$	Граничное значение для кислорода	60 мкМ	[375]
J_{NO}	Метаболический поток NO^3	10,3 мкМ/мин	[160]
$J_{H_2O_2}$	Метаболический поток H_2O_2 после реоксигенации	1,37 нМ/мин	[376]
$J_{H_2O_2}^{Gly}$	Метаболический поток H_2O_2 после реоксигенации в присутствии глицина	0,64 нМ/мин	[376]
X_{base}^{Glc}	Начальное содержание глюкозы	100 мкМ	[377]
X_{base}^{NO}	Начальное содержание NO	0	
$X_{base}^{O_2}$	Начальное содержание кислорода	30 мкМ	
$X_{base}^{H_2O_2}$	Начальное содержание H_2O_2	0	
V_{O_2}	Максимальная скорость цитохром с оксидазы	$0,8 \pm 0,1 \text{ мМ/мин}$	[375, 378]
K_{O_2}	Константа Михаэлиса цитохром с оксидазы	1 мкМ	[375, 378]
K_{NO}	Константа воздействия NO	2,9 нМ	[375]

¹ $\langle X_{Glc}(\vec{r}, t) \rangle|_{\Omega}$ среднее значение глюкозы в фантоме по методу ДПСИ. ² $\langle X_{O_2}(\vec{r}, t) \rangle|_{\Omega}$ среднее значение кислорода в фантоме по методу ДПСИ. ³Величина метаболического потока используется для вычисления граничного условия в соответствии с выражением (2.21).

При изменении геометрических параметров доменов, обусловленном каким-либо внешним воздействием, пространственно-временное распределение концентрации метаболита также меняется. Примером подобного изменения геометрической структуры может служить экспериментально доказанная вазодилатация артериол пиальных сосудов и брыжейки под действием нанесения раствора аминокислоты глицин [379, 380]. Устойчивое повторяющееся во времени изменение калибра сосуда достигало 150-180% от начального уровня.

С помощью метода ДПСИ на примере фантома пиальной оболочки крысы показано, что высокое содержание имипрамина (трициклического антидепрессанта) локализовано вблизи стенок кровеносных сосудов. При наличии активного сукцинат-зависимого дыхания и высокого уровня гликолиза это позволяет объяснить парадоксальный эффект рассматриваемого соединения на окислительное фосфорилирование в митохондриях нейронов [381].

На примере фантома, показанного в Главе 3 на Рисунке 45 можно показать, что при условии достаточной временной стабильности амплитуды и вида распределения концентрации глюкозы во времени (Рисунок 74) вазодилатация артериол приводит к возрастанию амплитуды содержания данного соединения в домене пространства диффузии (Рисунок 75) [162].

Таблица 26. Коэффициенты корреляции Пирсона сопоставления двух выборок ($N=160000$), представляющих собой значения концентрации глюкозы в отдельных ячейках фантома участка пиальной оболочки мозга крыс. Паттерны и значения параметров соответствуют принятым для расчетов результатов представленных на Рисунке 75. Выборки, обозначенные “до нанесения глицина (1) и (2)”, значат пространственно-временные распределения глюкозы для двух различных фантомов, соответствующих двум разным моментам времени наблюдения за прооперированным животным.

Пары выборок для сравнения	Коэффициент корреляции Пирсона
До нанесения глицина (1) × До нанесения глицина (2)	0.718
До нанесения глицина (1) × После нанесения глицина	0.391
До нанесения глицина (2) × После нанесения глицина	0.381

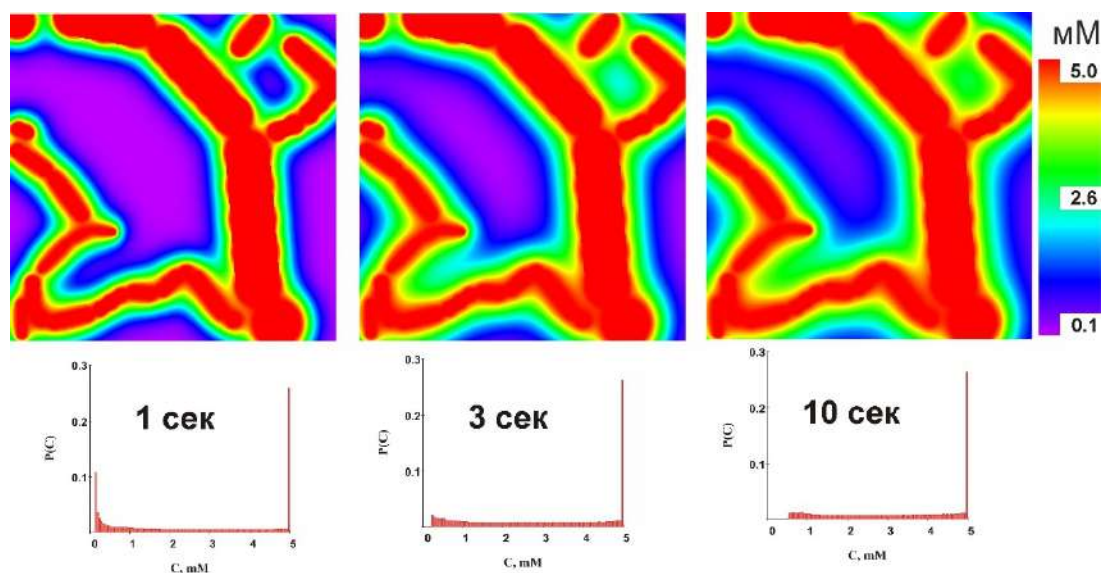


Рисунок 74. Паттерны временных изменений моделируемой концентрации глюкозы в пиальной оболочке крысы. В нижней части представлены гистограммы для нахождения узлов с содержанием глюкозы (C , mM) в моделируемом фантоме.

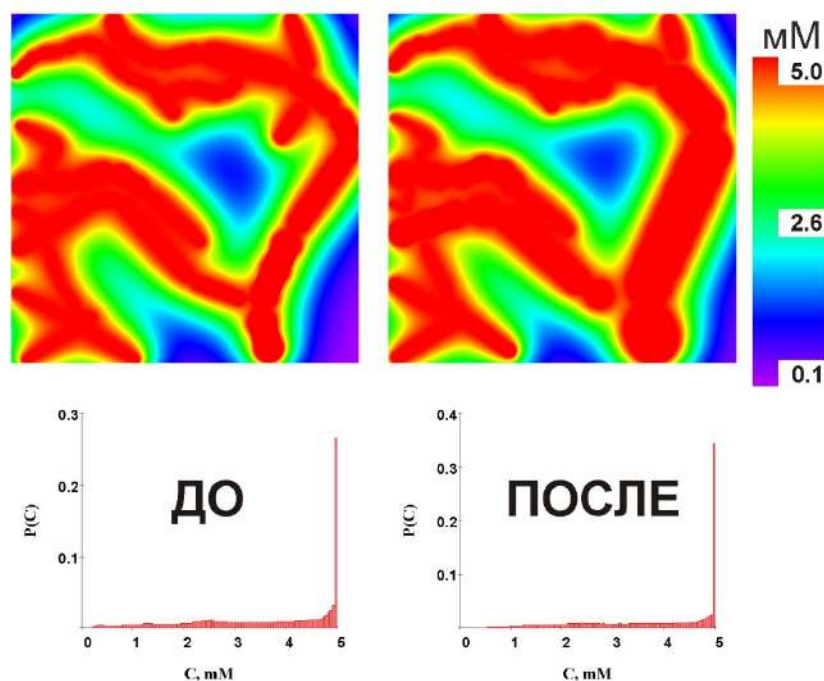


Рисунок 75. Паттерны градиента концентрации глюкозы в фантоме пиальной оболочки крысы до (слева) и после (справа) нанесения раствора глицина. Частотные гистограммы соответствуют обозначениям на Рисунке 74.

При этом если по среднему значению данный результат менее выражен: среднее значение концентрации глюкозы составляет 3.32 ± 1.3 mM ($N=160000$) (до) и 3.44 ± 1.2 mM ($N=160000$) (после) соответственно, то сопоставление распределений указывает на значительное различие (Таблица 26) [162]. Несмотря на то, что данный результат моделирования довольно локален и может рассматриваться как

некоторое приближение и оценка, тем не менее данный прогнозируемый эффект от воздействия раствора глицина на увеличение накопления глюкозы подтвержден экспериментально. На Рисунке 76 представлены паттерны ПЭТ-изображений, полученных до и после применения глицина, для случая введения фтор-дезоксиглюкозы (ФДГ) [382].

Базовое исследование (Исследование 1) проводилось непосредственно после внутривенного введения 19 МБк ФДГ крысе, анестезированной кетаминот и ксилазином. Затем проводилось два 20-минутных статических ПЭТ-исследования (Siemens Biograph Duo, CPS, Knoxville, TN). Через два часа после подъязычного применения глицина (200 мг) и второй инъекции ФДГ было повторно проведено ПЭТ-исследование (2 × 20 минут) (Исследование 2). Затем через 4 дня после проведения первых исследований снова проводили ПЭТ-исследования в тех же условиях после подъязычного применения глицина (Исследование 3) для подтверждения того, что увеличение захвата ФДГ, наблюдаемое во втором исследовании, не было вызвано кумулятивным эффектом двух ФДГ инъекций. Для всех исследований использовалось одно и то же животное.

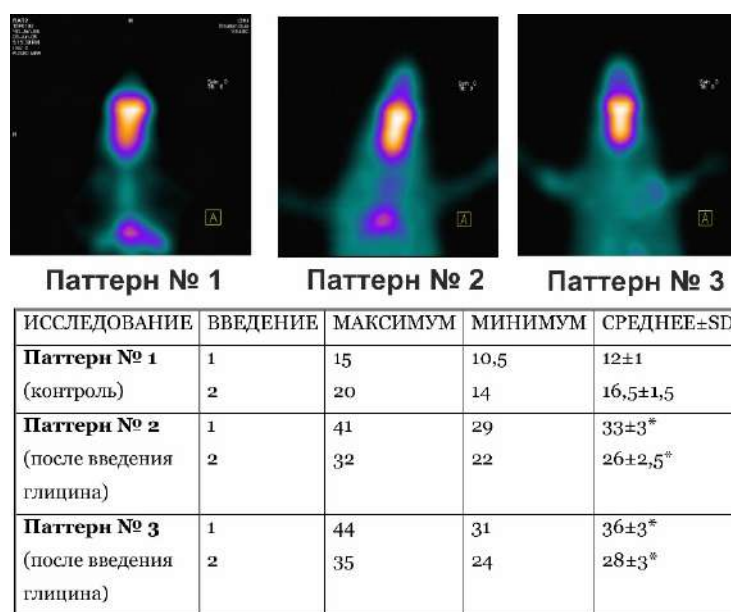


Рисунок 76. Визуализированная оценка поглощения ФДГ в теле крысы до (Паттерн № 1) и после (Паттерн № 2, №3) введения раствора аминокислоты глицин (верхняя часть). В нижней части представлены значения объемной концентрации ФДГ в мозге (кБк/мл). * соответствует уровню значимости $p < 0,01$ относительно контроля. Введение обозначает последовательное введение препарата ФДГ.

Количественный анализ (Рисунок 76, таблица) показал, что в обоих исследованиях после применения глицина объемная концентрация ФДГ в мозге увеличивалась как минимум в 1,5 раза по сравнению с базовыми данными [382]. Более того, пик объемной концентрации ФДГ в мозге (максимальное и минимальное значения) достигался быстрее. Фактически, после приема глицина, этот пик наблюдался на изображениях, выполненных непосредственно после инъекции ФДГ, а не на втором изображении, наблюдаемом в базовом исследовании. В проведенном исследовании объемная концентрация ФДГ в мозге увеличивалась после применения глицина.

На основании построенных 3D фантомов по реконструкции реальных изображений можно проводить теоретический анализ градиентов нескольких взаимодействующих соединений. В качестве примера подобного анализа можно рассмотреть реакцию-диффузию NO и кислорода в ткани вблизи кровеносного сосуда [383]. Уже упомянутый ранее в Разделе 6.2 эффект воздействия данного радикала на IV ферментный комплекс дыхательной цепи митохондрий представляет собой предмет многочисленных исследований на протяжении вот уже более двадцати лет [384]. В то же время, высказывается гипотеза о том, что подобное ингибирование не всегда следует рассматривать исключительно как патологический процесс. При определенных условиях торможение дыхательной цепи может быть частью тонкого физиологического механизма регуляции метаболизма [385]. В частности, было экспериментально показано, что накопление восстановленного цитохрома c вследствие конкурентного ингибирования цитохромоксидазы оксидом азота приводит к увеличению потока электронов через совокупность данных белков, не подвергшихся воздействию со стороны этого соединения [386]. В экспериментах по измерению концентрации NO и кислорода в срезах мозжечка крыс продемонстрировано, что одномерная диффузия от поверхности среза не приводит к такому возрастанию концентрации радикала, которое обуславливало бы существенное ингибирование цитохромоксидазы [375]. Данные наблюдения свидетельствуют в пользу высказанной ранее гипотезы о

возможном увеличении зоны оксигенации ткани вблизи кровеносного сосуда за счет частичного обратимого ингибирования терминального участка дыхательной цепи митохондрий NO [378, 387].

Для анализа обоснованности подобной гипотезы воспользуемся применением метода ДПСИ к структурам, представленным в виде 3D цифрового фантома, показанного на Рисунке 44. В пространстве диффузии $\Lambda \subset \Omega$ будет рассматриваться формирование двух пространственно-временных распределений концентрации: NO и кислорода. Для первого химического соединения используется краевая задача (2.20). В дальнейшем полученное решение краевой задачи позволит получить градиент NO в прилегающих к сосуду пространстве, который будет оказывать влияние на потребление кислорода. Для кислорода градиент вблизи сосудов оценивался по решению краевой задачи (2.19) по методу ДПСИ. Значение потребления кислорода в среде рассчитывалось на основе линеаризованного выражения для скорости дыхания цитохром-с-оксидазы:

$$V = \frac{V_{O_2} \cdot X_{O_2}(r, t)}{K_{O_2} + X_{O_2}(r, t)} \quad (6.13)$$

Необходимо отметить, что наиболее точное совпадение данного приближения модели с реальным поглощением кислорода будет наблюдаться лишь при его малых концентрациях в условиях, близких к аноксии. При нормальном содержании кислорода подобное поглощение будет соответствовать верхней оценке эффекта. Влияние оксида азота на цитохромоксидазу учитывалось в увеличении константы Михаэлиса в выражении (6.13)

$$\tilde{K}_{O_2} = K_{O_2} \left(1 + \frac{X_{NO}(r, t)}{K_{NO}} \right) \quad (6.14)$$

Таким образом, изменение содержания оксида азота приведет к изменению свойств поглощения среды при распространении кислорода. Результаты компьютерного моделирования нестационарных градиентов концентрации NO вблизи сосудов пияльной оболочки крысы представлены на Рисунке 77 [383].

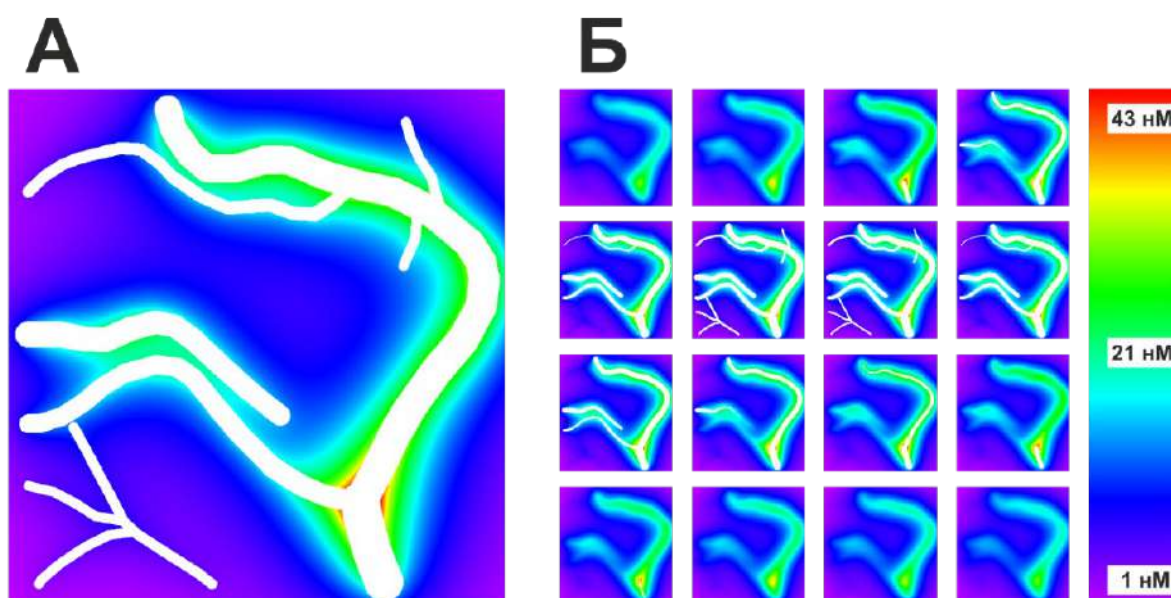


Рисунок 77. Градиент концентрации оксида азота вблизи кровеносных сосудов пиальной оболочки крысы. Момент времени после начала наблюдения $t=100$ с. Просвет сосуда выделен белым цветом. Справа представлена шкала значений концентрации NO в нМ. А) Пространственное распределение концентрации NO в центральном слое фантома. Б) Послойное представление пространственного градиента NO в фантоме. Толщина среза $a = 1,5$ мкм.

Существенное поглощение средой приводит лишь к незначительному увеличению концентрации NO, возникающему за счет активности eNOS, во всей рассматриваемой области диффузии. Среднее значение концентрации данного радикала в фантоме не превышает величины порядка 4,5 нМ, что в полной мере соответствует полученным ранее экспериментальным данным, согласно которым величина содержания NO достигает 2,5 нМ, обеспечивая ингибирование лишь 1,5% дыхания [375]. Необходимо отметить, что пиковые величины концентрации метаболита и их средние значения в значительной степени будут определяться совокупностью трех основных физико-химических параметров: величиной потока (или концентрации) на границе, коэффициентами диффузии и поглощения среды. Во многих случаях использование значений того или иного параметра в модели напрямую продиктовано биологической постановкой задачи. Так, например, в представленных результатах моделирования временной диапазон не превышает 2 минут, и следовательно формирование распределения концентрации оксида азота

необходимо рассматривать без участия индуцибельной синтазы (iNOS), которая, как известно, активируется лишь через несколько часов после воздействия какого-либо внешнего стимула [388]. Геометрия сосудов в созданном фантоме даже при равномерном распределении потока на границе источника формирует особую область с повышенным содержанием NO вблизи точки ветвления. Представленные ранее данные указывают на то, что симметричность, либо асимметричность ветвей в точке бифуркации кровеносной системы значительно влияет на уровень метаболитов в выбранной точке наблюдения [389]. Полученное распределение концентрации оксида азота влияет на свойства ткани, что приводит к изменению процесса диффузии кислорода. Ингибирование цитохромоксидазы вблизи стенок сосудов приводит к тому, что константа поглощения O_2 в данных областях снижается, в результате чего наблюдаемая концентрация кислорода в фантоме возрастает. Для дополнительного усиления данного эффекта можно предположить наличие гетерогенности в распределении содержания eNOS в эндотелии и ее дополнительное скопление вблизи развилок кровеносных сосудов. Результаты моделирования диффузии кислорода из кровеносного русла в ткань и ее изменения под действием градиента NO представлены на Рисунке 78.

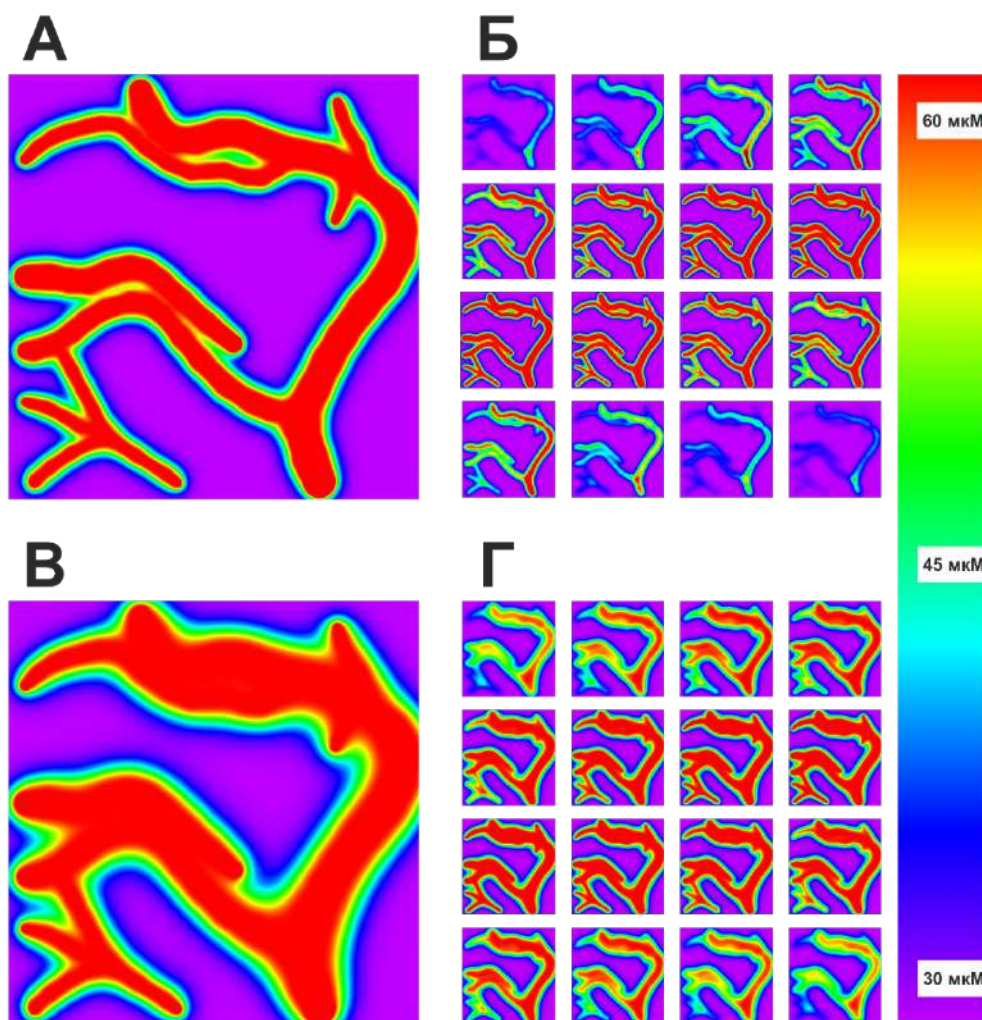


Рисунок 78. Градиенты концентрации кислорода вблизи кровеносных сосудов пиальной оболочки крысы (А, Б) до и (В, Г) через 100 с после формирования градиента оксида азота. В просвете сосуда указана фиксированная концентрация кислорода на границе (60 мкМ). Справа представлена шкала значений концентрации кислорода в мкМ. А) Пространственное распределение концентрации оксида азота в центральном слое фантома до формирования градиента. Б) Послойное представление пространственного градиента оксида азота в фантоме до формирования градиента. Толщина слоя $a = 1,5$ мкм. В) Пространственное распределение концентрации оксида азота в центральном слое фантома через 100 с после формирования градиента оксида азота. Г) Послойное представление пространственного градиента оксида азота в фантоме через 100 с после формирования градиента оксида азота. Толщина слоя $a = 1,5$ мкм.

Легко видеть, что после формирования градиента NO к моменту наблюдения происходит значительное изменение пространственно-временного распределения концентрации кислорода. Общий размер областей с повышенным содержанием кислорода увеличивается более чем в 2,5 раза. Необходимо особо отметить, что в силу выбранной биологической и физической постановки проблемы, а также особенностей аналитического решения первой краевой задачи для уравнения диффузии и используемого математического алгоритма, вид распределений

концентраций кислорода представленных на Рисунке 78 будет инвариантен относительно его предельных значений. Иными словами, если формирование градиента NO начинается при существенно более низкой концентрации O₂ в сосудах, то эффект увеличения области оксигенации сохраняется. В условиях гипоксемии на ранних стадиях формирования гипоксического очага подобное явление можно рассматривать как дополнительный компенсаторный механизм, поддерживающий состояние клеток ткани в аэробных условиях. В то же время, существенным фактором дальнейшего направления развития процесса в данном случае будет являться активность электрон-транспортной цепи митохондрий и системы окислительного фосфорилирования в целом. Если насыщение кислородом будет происходить на фоне снижения данных функций, то это приведет к нарастанию формирования активных форм кислорода, в частности супероксид анион-радикала, и, как следствие, к запуску каскада патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток и дальнейшему развитию заболеваний [390, 391]. Таким образом на основе теоретического анализа градиентов содержания метаболитов в 3D цифровом фантоме формирование низкоамплитудных пространственно-временных распределений концентрации NO на коротких временах приводит к значительному изменению в насыщении кислородом вблизи кровеносных сосудов. При сохранении функций окислительного фосфорилирования в митохондриях данный эффект будет играть компенсаторную роль на начальных стадиях развития гипоксии. В случае накопления повреждений метаболизма на поздних этапах данного процесса это будет являться дополнительным фактором, ухудшающим патобиохимическое состояние ткани.

Эффект гипоксии\реоксигенации, сопряженный с усилением генерации активных форм кислорода часто является мишенью для воздействия различного рода лекарственных препаратов [392], а также методов терапии [393]. В этом случае возможна постановка задачи, при которой диффузия одного из метаболитов в дальнейшем формирует условия для формирования пространственно-временного градиента концентрации другого.

В подобной ситуации фактически 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 $\Lambda \subset \Omega$ и границы $\partial\Omega$ (Рисунок 79). В рассматриваемых условиях предварительный расчет и анализ градиентов может осуществляться для одного или двух метаболитов. Как правило речь не может идти о большем числе участников биохимических превращений, поскольку в ином случае все равно необходимо было бы выделять главный ведущий метаболит и затем проводить модификацию фантома.

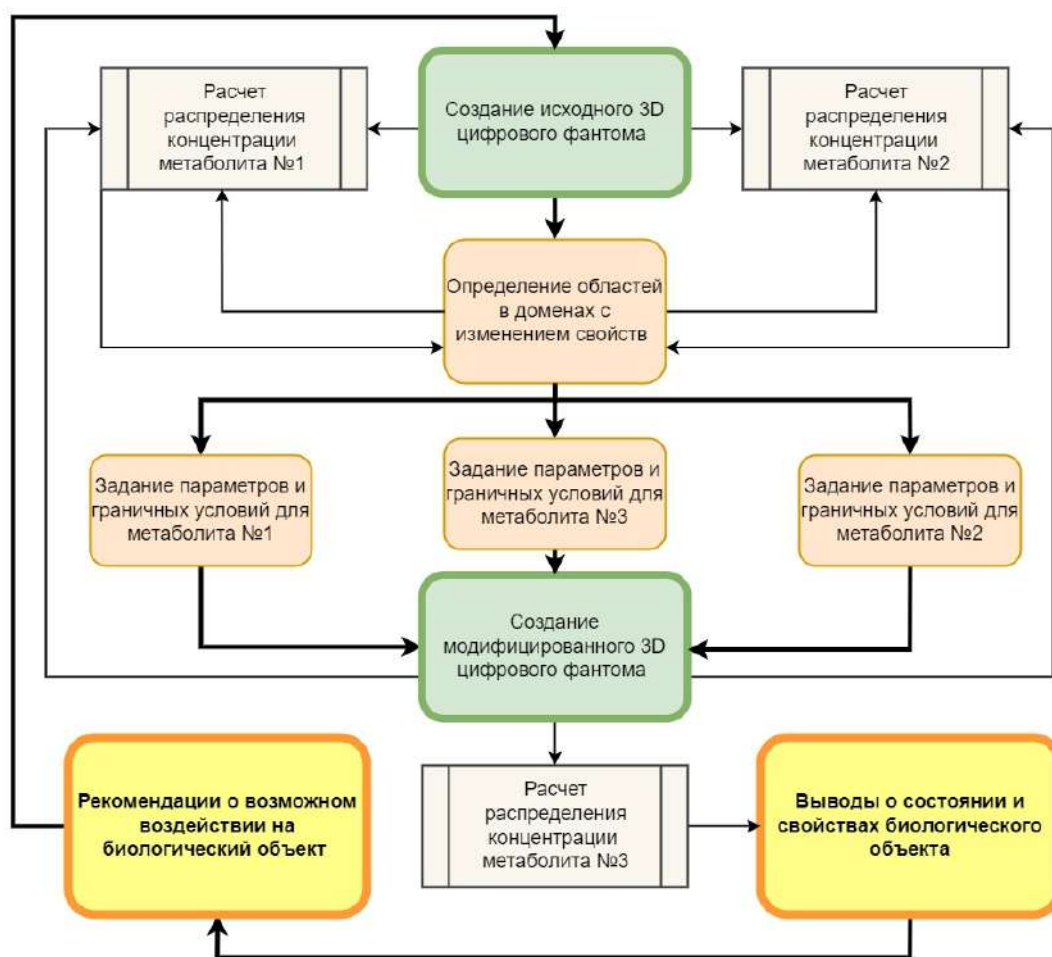


Рисунок 79. Схема последовательной модификации фантома биологического объекта для детализации описания его свойств с учетом внешних воздействий и сформированных градиентов ключевых метаболитов.

Отличие от диффузии нескольких метаболитов, взаимно изменяющих свойства среды и/или взаимодействующих друг с другом в данном случае, заключается в том, что в обязательном порядке происходит не только модификация свойств, но и переопределение самой геометрической области доменов, а возможно и формирование новых доменов в фантоме.

Данный подход проиллюстрирован на примере моделирования окклюзии и последующей реоксигенации локальной области паренхимы мозга с использованием метода ДПСИ [208]. При развитии патологии в ишемическом состоянии нервной ткани молекулярные механизмы существенным образом зависят от градиента ключевых метаболитов - кислорода и глюкозы. На основании представлений об уровнях их концентрации ранее была предложена классификация областей, прилегающих к непосредственному очагу ишемии [394]. Она базировалась на разности изменения градиентов концентрации данных метаболитов, вследствие чего можно выделить область с низким содержанием кислорода и глюкозы (**MIA I**), область с низким содержанием кислорода и средним содержанием глюкозы (**MIA II**) и область, в которой уровень глюкозы близок к норме, а уровень кислорода восстановился после исходного снижения (**MIA III**). Наиболее выраженная генерация активных форм кислорода будет происходить именно в **MIA III**. Поэтому расширение данной области будет приводить к формированию очага дополнительной продукции гидроперекиси в условиях избытка глутамата и, как следствие, к осложнениям в развитии патологического состояния. При этом подобный процесс будет зависеть также и от геометрии сосудистой системы, непосредственно определяющей как форму, так и степень выраженности нарушений на клеточном уровне [189].

Расчет пространственно-временных распределений концентраций глюкозы и кислорода осуществлялся на основе решения краевой задачи (2.19) с учетом значений параметров, представленных в Таблице 25 в цифровом фантоме, представляющем собой параллелепипед, внутри которого находится систему артериол, моделируемая как совокупность источников метаболитов (фантом, Рисунок 25). Пространство диффузии занимает всю оставшуюся часть фантома.

Моделирование выполнено с использованием оригинального программного обеспечения, разработанного С.Е. Бороновским. С учетом подхода ДПСИ домен $\Omega_{arterial}$ представленный на Рисунке 25 в конечном итоге аппроксимировался совокупностью шарообразных доменов $\{\xi_i\}$. Формирование $\Lambda \subset \Omega$ осуществляется путем Булевой операции вычитания домена $\Omega_{arterial}$ в аппроксимации $\{\xi_i\}$ из произвольного домена Ω^* , форма которого в общем случае произвольна. С учетом особенностей метода ДПСИ, подробно описанных в Главе 2, при геометрическом построение Ω^* удастся избежать проблемы выделения части из целого биологического объекта с заданием корректного граничного условия на $\partial\Omega^{out}$. Представленные градиенты глюкозы и кислорода на момент $t = 100$ с от начала наблюдения получены в срезе толщиной 2 мкм с координатой $Z = 160$ мкм (Рисунок 80).

Градиент концентрации кислорода строился исходя из предположения, что в любой момент времени и в любой точке фантома содержание кислорода в нормальных условиях не может быть меньше 30 мкМ. Далее, внутри представленного фантома выделяется область наблюдения (Рисунок 25, выделенная область), в которой рассматриваемый градиент метаболитов формируется за счёт всей совокупности источников исходного фантома.

Затем, для моделирования состояния аноксии предполагается, что в одной из рассматриваемых ветвей происходит прекращение кровотока за счёт образования тромба (состояние стаза). В контексте моделирования по методу ДПСИ это означает, что для части $\partial\Omega$ граничное значение фиксированной концентрации изменяет свое значение. В предельном случае предполагается, что $X_0^{Glc} = 0$ и $X_0^{O_2} = 0$. Выбранные сосуды выделены зеленым цветом на Рисунке 25. Все остальные параметры фантома остаются неизменными. На следующем этапе алгоритма Рисунка 79 при моделировании процесса реоксигенации предполагается, что для функционирующей системы артериол происходит расширение сосудов. В

рассматриваемом примере увеличение диаметра всех доменов люмена сосудов считалось одинаковым и составляло 50% от исходного уровня (на Рисунке 80 **справа** +вазодилатация). Легко видеть, что формирование упомянутых областей МΙΑ I, II, III происходит последовательно при удалении от места образования тромба.

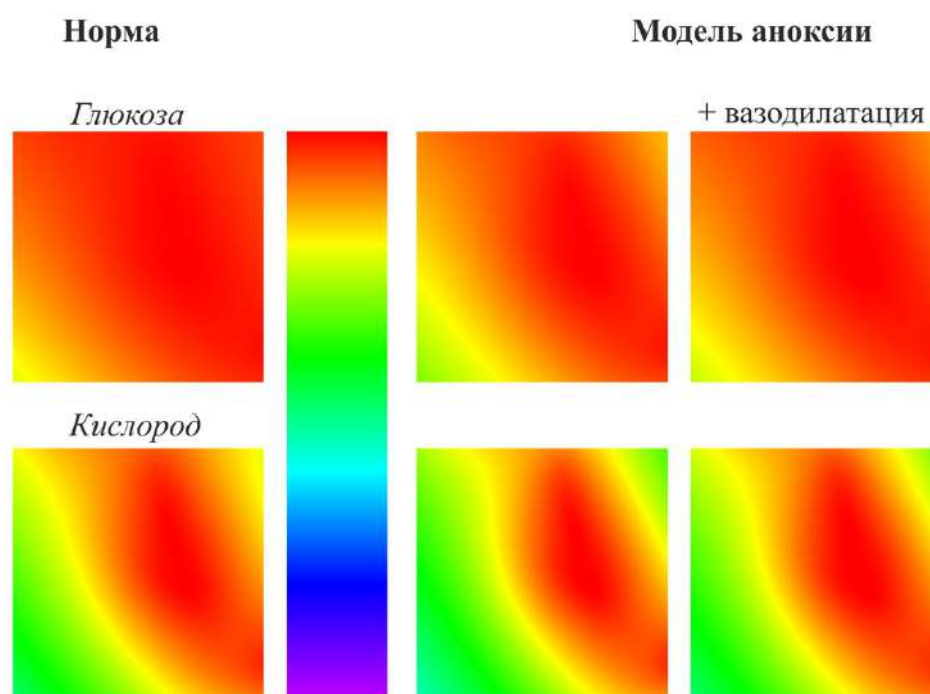


Рисунок 80. Градиенты глюкозы и кислорода представлены для случая нормального кровотока (слева) и в случае окклюзии (справа) с возможной реоксигенацией (+вазодилатация) для цифрового фантома, представленного на Рисунке 25. Шкала градиентов метаболитов нормирована на величину X_0^{Glc} и $X_0^{O_2}$ соответственно.

Количественный анализ пространственно-временных распределений глюкозы и кислорода показывает, что при дилатации сосудов происходит расширение зоны МΙΑ III за счёт зоны МΙΑ II. Критерием определения границы области в данном случае было выбрано относительное значение содержания кислорода 95% от максимального уровня. Следует заметить, что чёткие границы областей по уровням содержания глюкозы и кислорода на самом деле не определены. Градиенты приводят к плавному переходу из одной области в другую, и, по сути, можно говорить о некоторой комбинации зон с разными условиями. Тем не менее, сдвиг в

пространственном распределении концентрации кислорода создает предпосылки для увеличения генерации перекиси под воздействием избытка глутамата. Результаты, представленные на Рисунке 80, позволяют построить модель распространения гидроперекиси из очага реоксигенации

В выявленных областях с избыточным производством гидроперекиси для построения пространственно-временного градиента её концентрации использовалось решение краевой задачи (2.20). В данном случае, фантомом биологического объекта является уже рассмотренная выше *область наблюдения*, а зона генерации H_2O_2 формируется на основе количественного сопоставления пространственно-временных градиентов кислорода при моделировании аноксии в обычных условиях и с учётом вазодилатации. Те узлы сетки, в которых под влиянием дилатации сосудов произошло возрастание содержания кислорода до 95% от уровня на границе сосуда, рассматриваются как область реоксигенации и включаются в пространство производства гидроперекиси в виде элементарных сферических источников в методе ДПСИ (Рисунок 81, выделенная область). Физико-химические параметры пространства диффузии, формирующие распространение и поглощение H_2O_2 средой, могут быть в достаточной степени вариативны. Наиболее сложно оценить константу поглощения гидроперекиси. В данном случае она является результатом суперпозиции активности множества процессов, таких как пероксидазная и каталазная реакции, прямые химические реакции с метаболитами, взаимодействие с гем-содержащими белками и т.д.

При этом необходимо отметить, что для каждого упомянутого процесса измеренные данные существенно отличаются в зависимости от условий и источника фермента, что позволяет удерживать уровень H_2O_2 для разных типов клеток в диапазоне 10^{-9} - 10^{-7} М [395]. В частности для глутатионпероксидазы в крови пациентов, страдающих ишемическим инсультом, активность на раннем этапе составляет 26,5 мкмоль/мин/Нб [396], в то время как для фибробластов указывается значение 65,9 мкмоль/мин/мг белка [397].

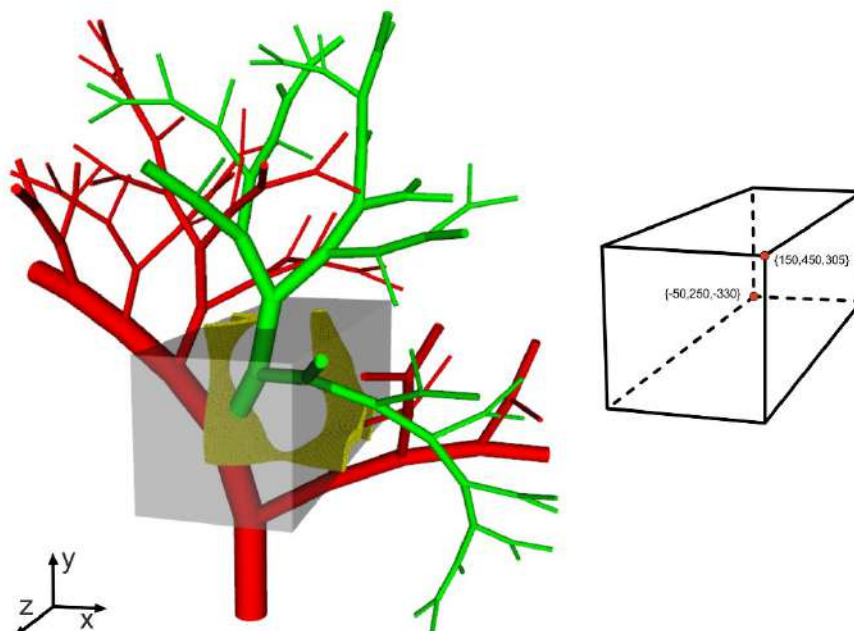


Рисунок 81. Изображение фантома ткани вблизи области гипоксии. Центр координат находится внутри фантома и расположен таким образом, что вершины параллелепипеда (красные точки на схеме) имеют указанные координаты. Область источников гидроперекиси сформирована из 94355 элементарных сферических источников с радиусом 1 мкм (выделены желтым цветом). Координаты их центров определяются по узлам сетки фантома, в которых при реоксигенации происходит превышение 95% уровня кислорода.

Поэтому величина $k_{H_2O_2}$ может рассматриваться как параметр, который изменяется при различных условиях. Кроме этого, модификации в зависимости от дополнительных факторов подвергается и способность клеток производить гидроперекись. В частности, экспериментально зафиксированное уменьшение глутамат-индуцированного производства перекиси под действием инкубации суспензии митохондрий с раствором аминокислоты глицин было обнаружено для органелл, выделенных как из мозга, так и из сердца крысы [376, 398]. Присутствие увеличенной концентрации глицина рассматривается в данном случае как параметр, изменяющий значение граничного условия в краевой задаче (2.20). Результаты моделирования с учётом данного воздействия представлены на Рисунке 82. Легко видеть, что перераспределение избыточной концентрации H_2O_2 приводит к формированию явно выраженной области повышенной её концентрации в условиях обычной реоксигенации и в значительной степени меньшему проявлению эффекта при наличии в среде глицина. Снижение генерации гидроперекиси дыхательной цепью в данном случае напрямую указывает на широкий и

развернутый нейропротективный эффект этой аминокислоты в условиях нарастающих нарушений метаболизма в условиях гипоксии и формирующейся эксайтотоксичности.

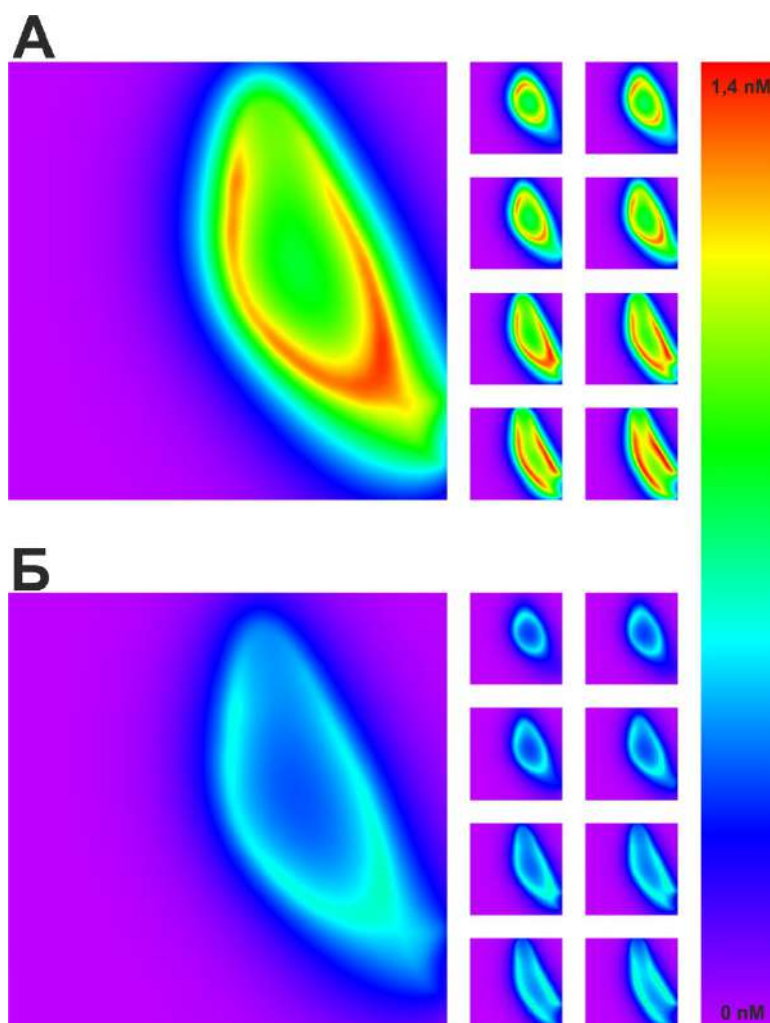


Рисунок 82. Распространение избыточной гидроперекиси из очага реоксигенации в прилегающих тканях. Срезы градиентов представлены для вазодилатации в отсутствии (А) и присутствии (Б) глицина в среде. Толщина срезов – 2 мкм. Координаты наборов срезов по Z: попарно сверху вниз (-188; -184), (-180; -176), (-168; -164), (-160; -156). Отдельно представлены срезы с Z = 172.

Результаты моделирования непосредственно подтверждают протекторное действие глицина на патобиохимические процессы в нервной ткани, индуцированные глутаматной эксайтотоксичностью. Таким образом, в условиях повышенной концентрации данной аминокислоты в нейроне за счет улучшения состояния окислительного фосфорилирования в митохондриях увеличивается адаптивность данных процессов к отрицательному эффекту генерации избытка перекиси в присутствии глутамата в областях реоксигенации после

сформировавшейся ишемии. Подобные результаты открывают новые перспективы в разработке стратегии клинических методик терапии и фармакологической коррекции ишемического инсульта.

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. Рассмотрим теоретический анализ пространственных распределений двух уже упомянутых метаболитов – глюкозы и кислорода на примере формирования градиентов в головном мозге крысы, включающем артериальное дерево.

На основании применения разработанного ранее алгоритма [205-207] была построена структура детализированного артериального дерева с минимальным радиусом сосуда, равным 8 мкм. Подобный уровень построения позволяет вплотную приблизиться к прекапилляру и капиллярному руслу и переходить к рассмотрению формирования градиентов метаболитов. Фантом моделируемого дерева получен В.С. Копыловой и С.Е. Бороновским и представлен на Рисунке 83. Как уже упоминалось выше в случае применения метода ДПСИ формирование части границы $\partial\Omega^{in}$ Класа II моделей по Н/Н классификации происходит за счет Булевой операции вычитания из исходного домена, что в случае артериальной сети с большим числом уровней бифуркации формирует довольно сложную форму границы домена пространства диффузии. В то же время часть границы $\partial\Omega^{out}$ в силу особенности метода фактически не требует задания граничного условия в явном виде, или если быть более точными формирует на всей части границы условие (5.14) с $\Delta r \rightarrow \infty$ и $X_i^{base} \rightarrow 0$. При этом формирование самого фантома паренхимы фактически не происходит и с учетом масштаба и сложности объекта для анализа градиентов используется иной подход.

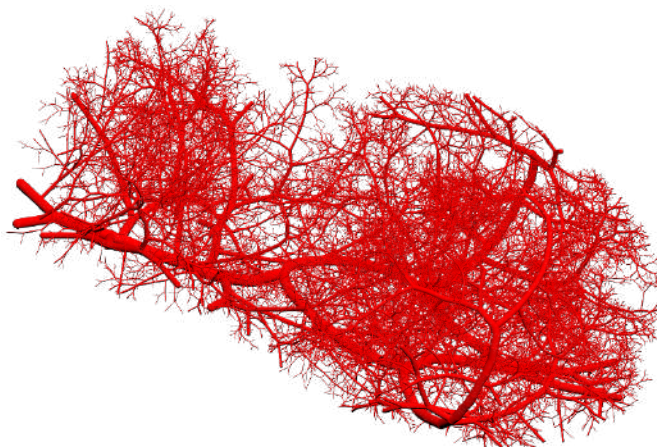


Рисунок 83. Модель артериального дерева мозга крысы, построенная на основе оптимальных значений ключевых параметров ветвления ($\gamma = 3,0$; $\lambda = 0,90$). Минимальный радиус сосудов ограничен 8 мкм, что соответствует уровню терминальных артериол.

Как было показано ранее, построение триангуляции Делоне на множестве узлов дерева обеспечивает корректный и однозначный способ присвоения каждому многограннику области мозга, локализованной около ближайших сосудов [206]. Алгоритм расчёта концентрации метаболитов на основе построенной модели артериального дерева состоит из нескольких этапов: весь объём мозга разбивается на многогранники, в каждом из которых рассчитывается концентрация метаболита от сосудов, являющихся рёбрами симплекса и сфер в свободных вершинах, при этом сосуд представляется в виде объединения некоторого количества элементарных сферических источников. В области рассматриваемых многогранников, созданных на основе триангуляции Делоне, методом Монте-Карло генерировался массив из 10^4 точек, концентрация в каждой из которых рассчитывается согласно методу ДПСИ с использованием решения краевой задачи (2.19) (Рисунок 84). Таким образом пространство Λ формировалось как совокупность симплексов вблизи сформированной границы $\partial\Omega = \{\partial\xi_i\}$.

Подобный подход позволяет получить оценку интегрального уровня глюкозы и кислорода во всём объёме мозга крысы [399]. Распределение градиента концентрации рассматриваемых метаболитов можно представить на основании их средних значений в каждом симплексе.

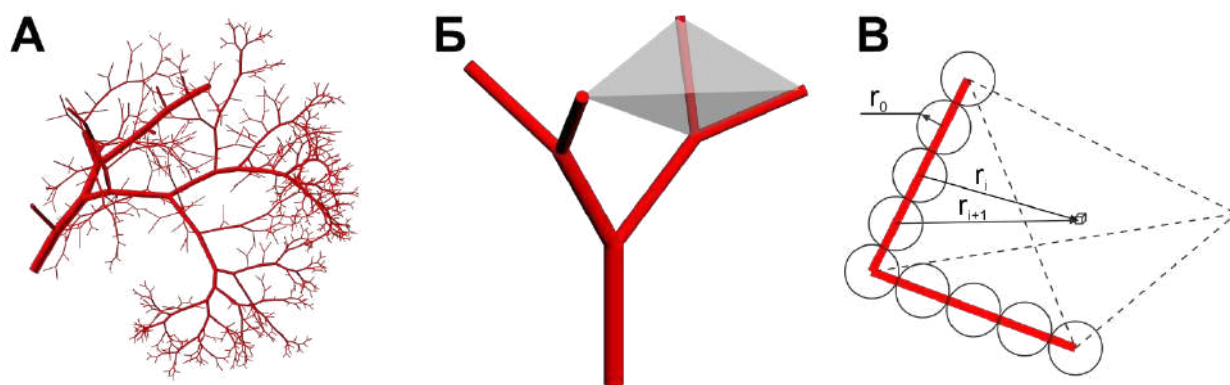


Рисунок 84. Этапы расчёта концентрации от модели артериальной системы. (А) Локализация единичной ветви артериального дерева. (Б) Построение триангуляции Делоне на узлах дерева. (В) Расчёт концентрации в пространстве многогранника от сосуда, по методу ДПСИ для совокупности сферических источников.

На Рисунке 85А показано распределение кислорода в мозге крысы, при этом каждой точке на графике соответствует среднее значение концентрации кислорода в конкретном многограннике, а положение точки определяется как геометрический центр симплекса. Аналогично описанному выше была рассчитана средняя концентрация глюкозы в каждом из симплексов, удовлетворяющих критерию Делоне (Рисунок 86А).

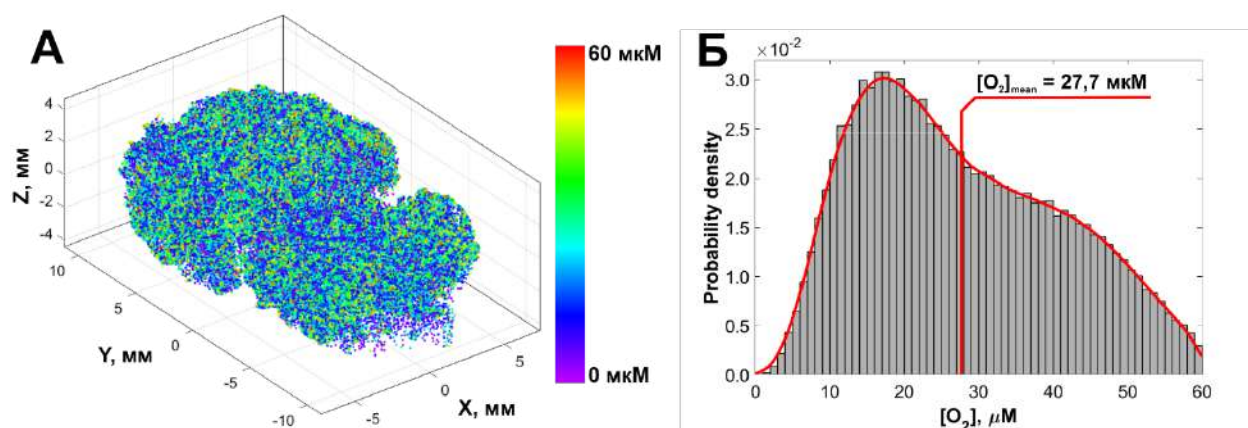


Рисунок 85. Распределение концентрации кислорода вблизи кровеносных сосудов. (А) Среднее значение концентрации кислорода в каждом симплексе триангуляции Делоне. (Б) Интегральное распределение кислорода во всём объёме мозга крысы [399].

Выводы о возможных изменениях состояния мозга можно делать и на основании анализа интегральных распределений метаболита во всем органе. Примеры подобных распределений представлены на Рисунках 85Б (для кислорода) и Рисунке 86Б (для глюкозы).

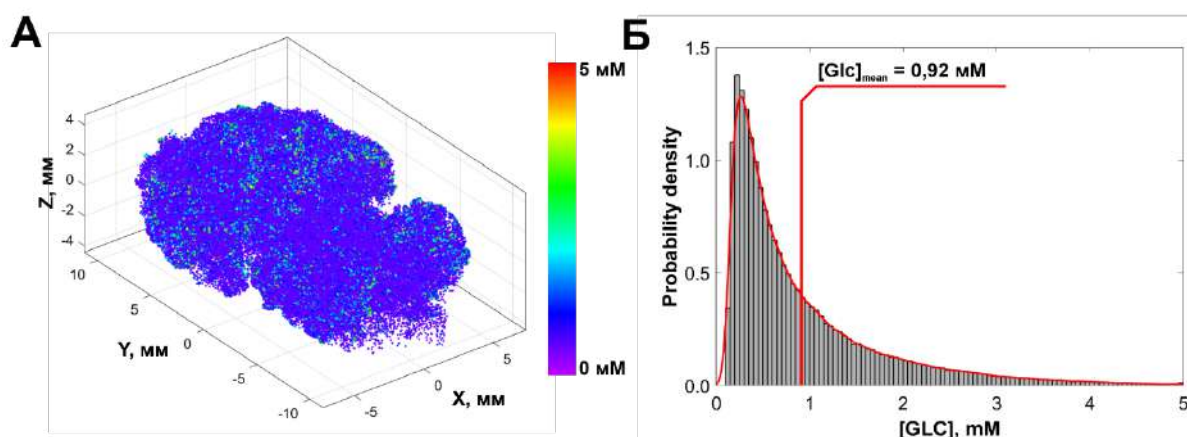


Рисунок 86. Распределение концентрации глюкозы вблизи кровеносных сосудов. (А) Среднее значение концентрации глюкозы в каждом симплексе триангуляции Делоне. (Б) Интегральное распределение глюкозы во всём объёме мозга крысы [399].

Полученное среднее значение концентрации кислорода равное 27,7 мкМ, хорошо согласуется с экспериментальными данными [400]. При этом форма кривой свидетельствует о существенно неравномерном распределении кислорода в тканях мозга. Это полностью отражает реальную физиологическую ситуацию, так как уровни тканевого pO_2 в мозге неодинаковы [401]. В соответствии с литературными данными, высокоамплитудные градиенты необходимы для удовлетворения высокой потребности в кислороде в большинстве областей мозга [402]. Вместе с тем, скорость кровоснабжения на единицу объёма ткани и скорость потребления кислорода в областях головного мозга значительно различаются [403]. Из приведённых зависимостей можно сделать вывод, что глюкоза в тканях мозга распределена неравномерно, что, по-видимому, связано с различиями в уровнях потребления данного метаболита в отдельных областях. Необходимо отметить, что полученное среднее значение концентрации глюкозы, равное 0,92 мМ, соответствует нижней границе физиологического диапазона [404].

Пространственные градиенты диффундирующего вещества в симплексах триангуляции Делоне можно получить и с помощью решения краевой задачи (2.19) с присоединением условия (5.9) на поверхностях симплексов принимающим значение $X_{\partial\Omega_j}^{Glc(j)}$ и $X_{\partial\Omega_j}^{O_2(j)}$ для глюкозы и кислорода соответственно (см. Таблицу 25). Соответствующие градиенты, полученные в COMSOL Multiphysics 5.5 для случая диффузии глюкозы представлены на Рисунке 87. Легко видеть, что распределение

метаболита в значительной степени определяется геометрией взаимного расположения источников (в данном случае кровеносных сосудов). Среднее значение концентрации глюкозы в симплексе в большей степени зависит от взаимной удаленности сосудов и общего объема тетраэдра. Валидация метода ДПСИ по методу конечных элементов указывает на хорошее совпадение средних значений для примеров тетраэдра с одним включенным сосудом (отклонение от МКЭ составляет: 3,3% для глюкозы и -8,9% для кислорода, что соответствует полученным ранее валидациям в 7% отклонения при оптимальных условиях [163]). В то же время расхождение между методами значительные если рассматривать случай отсутствия сосудов на ребрах тетраэдров, а также случаи двух сосудов.

В среднем отклонение между методами составляет 34,8% по глюкозе и 15,1% по кислороду. Подобное различие обусловлено использованием в методе ДПСИ условия $\lim_{\vec{r} \rightarrow \infty} (X_{Glc}(r, t)) = 0$, которое заменяет ненулевые значения $X_{\partial\Omega_j}^{Glc(j)}$ на гранях тетраэдров и в значительной степени перераспределяет расчетные значения градиентов метаболитов. Упрощение геометрии диффузионного пространства оправдано именно в контексте получения интегральных характеристик распределения метаболитов в моделируемых тканях мозга. Для локальных структур системы артериол и капилляров следует использовать расчеты по МКЭ.

Следует обратить внимание на то, что методы ДПСИ и МКЭ могут использоваться для различных формулировок физической задачи, описывающих исходно одинаковую или очень близкую биологическую проблему. В этом смысле можно сказать, что физические допущения и предположения в ряде случаев используются для некоторого приближенного описания биологического объекта. Пример подобных подходов будет представлен в следующем разделе.

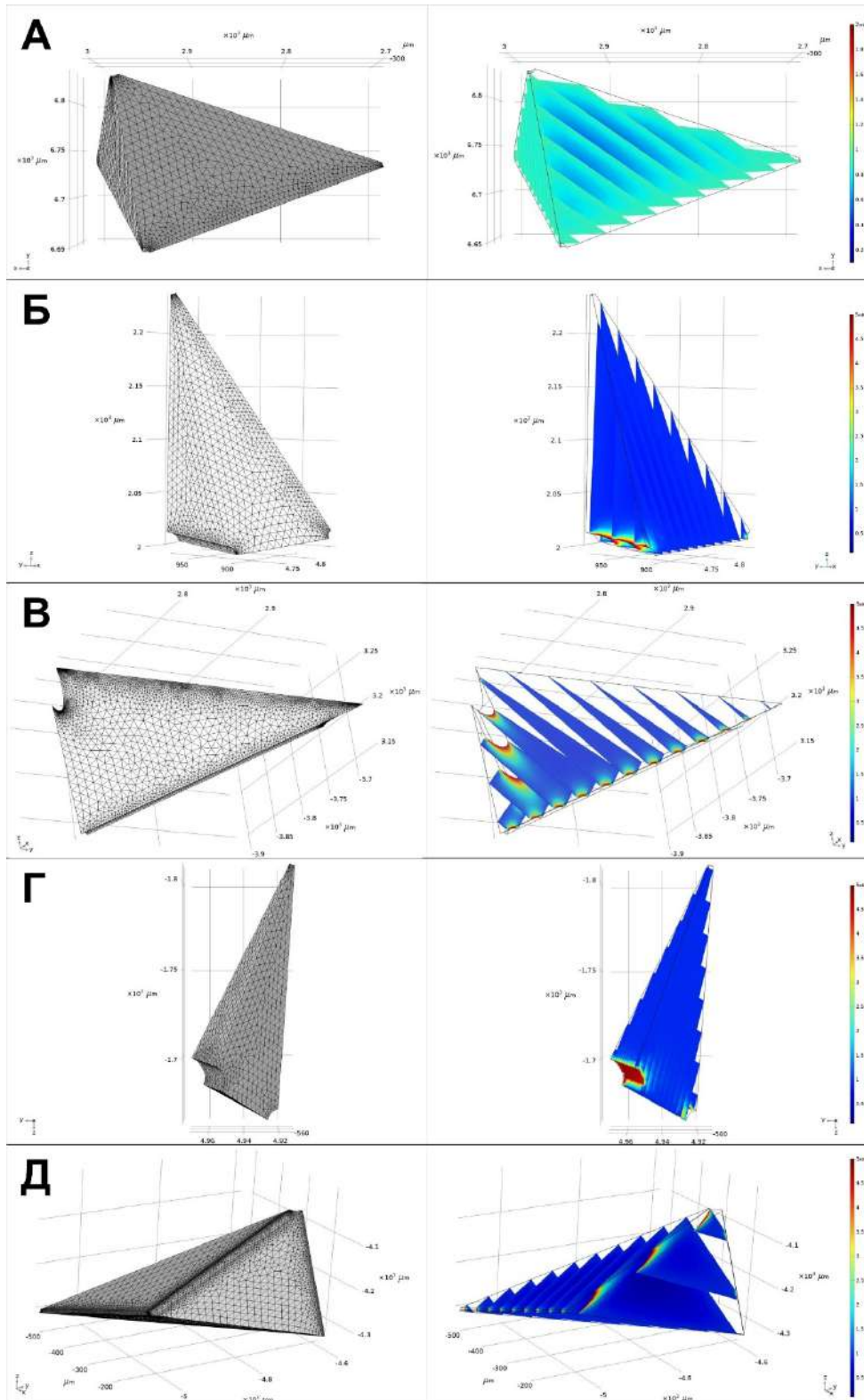


Рисунок 87. Диффузионные градиенты концентрации глюкозы в симплексах триангуляции Делоне, полученные с использованием метода конечных элементов. Представленные примеры соответствуют базовым структурам встречающихся тетраэдров, для которых: могут отсутствовать сосуды, прилегающие к ребрам (А), только одно ребро содержит артериолу (Б), два сосуда расположены на ребрах противоположно друг другу (В), два сосуда представляют собой часть одной бифуркации (Г), симплекс включает три сосуда (Г). Наряду с самими градиентами, представленными на 12 поверхностях, разделяющих симплексы параллельно плоскости XY (А) или плоскости YZ (Б-Г), показаны визуализации расчетных сеток (в левой части рисунка).

6.4. Теоретический анализ влияния симметричности бифуркации кровеносных сосудов на изменение уровня глюкозы при нарушении гемодинамики

В целом ряде случаев постановка биологической проблемы, которую необходимо проанализировать используя биофизические методы, может иметь различные физические постановки задачи, отражающие различные аспекты рассматриваемого вопроса. Этот аспект моделирования уже затрагивался в Главе 5, когда оценивалось значение различных граничных условий при их задании для различных областей границ доменов фантома. Однако наряду с этим можно говорить и о принципиально различных формулировках физических задач, описывающих определенные выбранные особенности биологических процессов.

Рассмотрим данное положение на конкретном примере. В предыдущем разделе уже проводился анализ градиентов концентраций в различных фантомах, включающие отдельные участки кровеносной системы, подверженные возможному изменению кровообращения. При этом в формулировке метода ДПСИ может рассматриваться упрощенное изменение граничного условия для краевой задачи (2.19). Класс II задач по Н/Н классификации в значительной степени упрощает подход к оценке градиента метаболитов вблизи поверхности кровеносных сосудов.

Если использовать для анализа градиентов глюкозы вблизи бифуркации кровеносных сосудов фантомы, представленные на Рисунке 26 (параметры в Таблицах 8 и 9), то, с учетом конвекционного поля рассчитанного в Главе 4 и представленного на Рисунке 48, можно получить распределения глюкозы во всех доменах фантома в условиях падения потока в дочерней ветви. Результаты моделирования для избранных моментов времени представлены на Рисунке 88. Несложно видеть, что несмотря на чувствительное падение конвекционного потока, значение концентрации глюкозы в условиях невысокого потребления тканями не претерпевает заметного снижения доменах $\Omega_{I/ESG}^{symm/asymm}$, что в конечном

итоге отражается и на стабильности уровня глюкозы в прилегающих доменах $\Omega_{E/BL/II}^{symm/asymm}$ [405]. Данное обстоятельство отражает тот физиологический факт, что чувствительное снижение концентрации глюкозы в кровотоке должно в обычных условиях происходить на длительных (часовых) промежутках времени и не должно кардинально изменяться в зависимости от типа бифуркации. Различия в динамике изменения средних значений концентрации глюкозы в области упомянутых доменов вблизи точки бифуркации, расположенной между дочерними ветвями, оставляет порядка 1% (сопоставление по усреднению 10 произвольно выбранных точек в зафиксированные моменты времени).

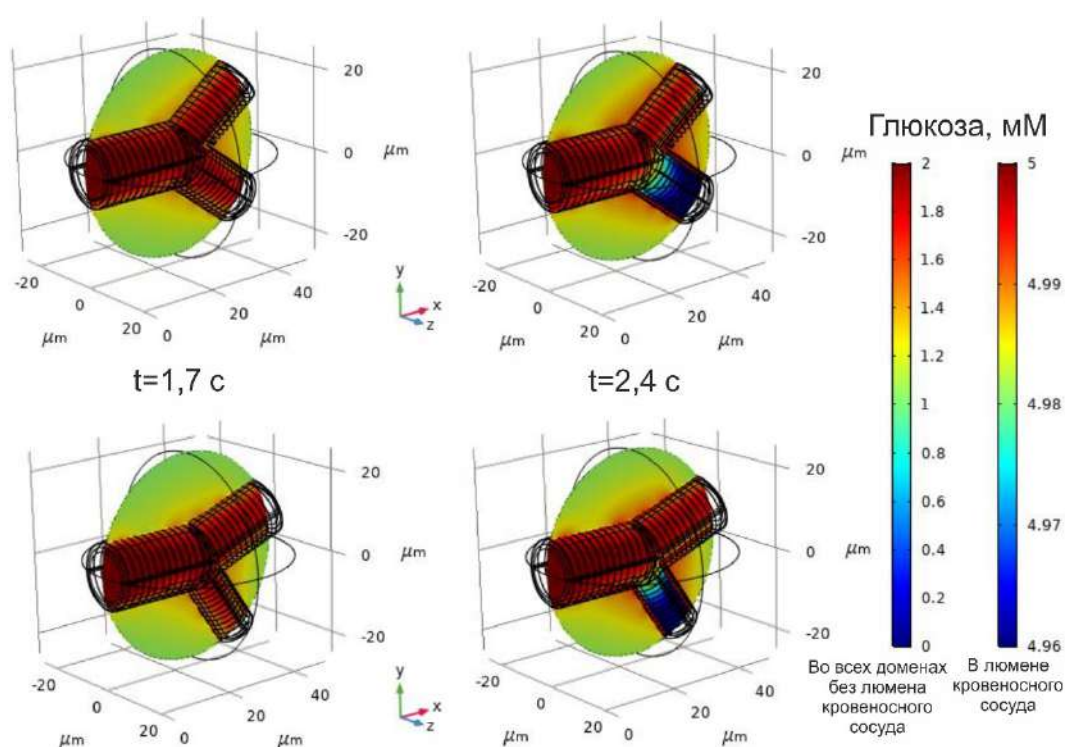


Рисунок 88. Временная динамика распределения концентрации глюкозы в фантоме нейроваскулярной единицы соответствующей симметричной (**верхняя часть**) и асимметричной (**нижняя часть**) бифуркации капилляра [405].

В то же время при постановке задачи с использованием метода ДПСИ можно рассмотреть предельный случай, уже упомянутый в предыдущем разделе, когда изменение гемодинамики в дочерней ветви приводит к значительному падению содержания глюкозы, моделируемому путем нулевых граничных условий в задаче (2.19) [389]. В этом случае наблюдается существенное влияние геометрии

бифуркации на динамику изменения содержания глюкозы. Так, 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%.

Выраженность изменения состояния уровня ключевого метаболита вблизи кровеносного сосуда в зависимости от геометрии системы имеет клинические и экспериментальные подтверждения. В частности, в случае диабетической ретинопатии экспериментально показано, что увеличение угла бифуркации малого кровеносного сосуда может рассматриваться как негативный маркер течения заболевания [406]. В то же время в работах Чапмана и соавторов показано, что увеличение угла бифуркации сосуда наблюдается в ответ на понижение насыщения крови кислородом [407].

Представленные результаты моделирования в двух предельных по формулировкам постановкам задач указывают на то, что геометрия бифуркации будет влиять на уровень метаболита вблизи поверхности сосуда при условии его существенного потребления в ткани и в отдельном локальном участке кровеносной системы. При этом для подробного теоретического анализа влияния гемодинамических изменений в локальных участках кровеносной системы на уровень метаболита в прилегающих тканях необходимо более детально рассматривать как структуру ткани, так и формулировать свойства гетерогенности пространства диффузии. Примеру подобной детализации посвящен следующий раздел данной Главы.

6.5. Моделирование диффузии гидроперекиси в локальной области паренхимы головного мозга с использованием 3D диаграмм Вороного

В большинстве случаев биологическая постановка задачи может потребовать значительной детализации пространства диффузии и формирования доменов в составе цифрового фантома. Данный вопрос детально представлен и разработан в Главе 3. Фактически геометрическая детализация пространства диффузии

необходима для более детального представления компартментализации метаболических процессов и задания свойств. Примечательно, что подобная процедура осуществляется поэтапно и в ряде представленных в предыдущих разделах случаев имела некоторые разумные ограничения. Например, для модели нейроваскулярной единицы предполагалось, что Ω_{II} сформирован пористой структурой, свойства которой едины для целого домена. Подобный подход, с одной стороны, вполне оправдан и позволяет масштабировать размеры доменов до больших участков. И в то же время при рассмотрении реакции-диффузии целого ряда метаболитов для более детального рассмотрения необходимо учитывать гетерогенность ткани. Для этого в Главе 3 подробно изложен алгоритм использования 3D тел Вороного. В данном разделе проанализируем возможное применение доменов, сформированных совокупностью тел Вороного для моделирования распространения H_2O_2 из локального очага паренхимы мозга.

Из-за высокого уровня окислительной реакции с участием переноса одного электрона, дыхательная цепь во внутренней митохондриальной мембране является основным источником производства ROS. Тем не менее, этот процесс происходит при очень высоких скоростях расщепления H_2O_2 теми же митохондриями головного мозга [408], которые могут быть в 100 раз выше, чем самый высокий уровень экспериментально измеренного образования ROS в данном органе [409]. Это существенное различие между метаболическими потоками вызывает сомнения относительно основной гипотезы о происхождении источника ROS в нервных тканях. В работах Starkov et al. было показано, что митохондрии не являются ни потребителями, ни источниками H_2O_2 , но могут функционировать одновременно в двух качествах, эффективно стабилизируя экзогенную концентрацию H_2O_2 на уровне прямо пропорциональном соотношению скорости генерации H_2O_2 к константе скорости реакции ее поглощения первого порядка [410]. Несмотря на баланс потоков производства и потребления, по-прежнему возникает вопрос о возможной пространственно-временной динамике распределения концентрации ROS в паренхиме мозга. Данное распределение может быть сформировано как

диффузией, так и конвекцией данных соединений от локальной области их генерации на фоне неоднородности производства и поглощения данных соединений. Фактором, влияющим на уровень продукции H_2O_2 в тканях мозга является значительное возрастание содержания внеклеточного глутамата [376] – возбуждающего нейромедиатора, избыток содержания которого вызывает гибель клеток мозга при различных патологических процессах, таких как инсульт/ишемия, эпилепсия височной доли, болезнь Альцгеймера и амиотрофический латеральный склероз [219, 411, 412].

Таким образом биологическая постановка задачи состоит в том, чтобы проанализировать и обосновать принципиальную возможность формирования устойчивого распределения концентрации H_2O_2 при формировании локальной области ее гиперпродукции под действием внешнего фактора.

Для достижения подобной цели можно воспользоваться цифровым фантомом области ткани мозга, представленным на Рисунке 29. Каждый домен, сформированный телом Вороного, соответствует области клеток мозга. Исходно предполагается, что в подобных доменах уровень продукции H_2O_2 и ее потребления задает некоторое базовое значение. Данное предположение приводит к следующему уточнению уравнения в краевой задаче (5.3):

$$\begin{aligned} f_{H_2O_2}(\vec{X}(\vec{r}, t), \vec{\alpha}(\vec{r}, t), \nabla \vec{\alpha}(\vec{r}, t)) &\equiv 0; \\ \Phi_{H_2O_2}(\vec{r}, t) &= \begin{cases} J_{H_2O_2}^{base}, & \vec{r} \in \Omega_i, i = 1, \dots, 26 \\ 0, & \vec{r} \in \Omega \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right) \end{cases} \end{aligned} \quad (6.15)$$

В случае индуцированной гиперпродукции H_2O_2 под воздействием глутамата предполагается, что в 2 доменах из 26 величина $J_{H_2O_2}^{base}$ увеличивается до уровня $J_{H_2O_2}^{induced}$. Таким образом условие (6.15) модифицируется в следующем виде:

$$f_{H_2O_2}(\vec{X}(\vec{r}, t), \vec{\alpha}(\vec{r}, t), \nabla \vec{\alpha}(\vec{r}, t)) \equiv 0;$$

$$\Phi_{H_2O_2}(\vec{r}, t) = \begin{cases} J_{H_2O_2}^{induced}, & \vec{r} \in (\Omega_k \cup \Omega_s) \\ J_{H_2O_2}^{base}, & \vec{r} \in \Omega_i, i \neq k, i \neq s \\ 0, & \vec{r} \in \Omega \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right) \end{cases} \quad (6.16)$$

Начальные условия задаются в зависимости от локализации в области диффузии – для $\vec{r} \in \Omega_i, i = 1, \dots, 26$ это величина соответствует уровню в клетках, а в областях $\vec{r} \in \Omega \setminus \left(\bigcup_i \Omega_i \right)$ – значениям в интерстиции. Граничные условия для выбранного фантома определяются следующим образом: условие (5.11) задается на поверхности S''_{Ω} , условие (5.12) на поверхности S'_{Ω} и условие (5.9) для остальных областей границы фантома. Физические параметры используемые для численного решения задачи (5.3) с условием (6.15) и (6.16) представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Физические параметры, используемые при моделировании пространственно-временных распределений в цифровых 3D фантомах области паренхимы мозга, созданных на основе тел Вороного.

Обозначение	Физический параметр	Величина	Литература и комментарии
$D_{H_2O_2}$	Коэффициент диффузии H_2O_2	$1,83 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$	[413]
$J_{H_2O_2}^{base}$	Результирующий базовый метаболический поток H_2O_2	5,05 мкМ/мин	[376]
$J_{H_2O_2}^{induced}$	Результирующий индуцированный метаболический поток H_2O_2	106 мкМ/мин	[376]
$X_{cell}^{H_2O_2}$	Начальное содержание H_2O_2 в клетках	10 нМ	[390]
$X_{ISF}^{H_2O_2}$	Начальное содержание H_2O_2 в интерстиции ¹	5 нМ	[410]

¹данное значение используется в качестве граничного условия (5.9).

Результаты моделирования градиентов концентрации H_2O_2 с использованием конвекционного поля, полученного в Главе 4 (раздел 4.2, Рисунок 47) представлены

на Рисунке 89 [414]. Первоначально пространственное распределение перекиси водорода кажется похожим для нормального и индуцированного глутаматом состояния. В первоначальные моменты времени концентрация H_2O_2 в ISF и клеточном пространстве имеет существенное различие (см Таблицу 27). Это различие соответствует спайковой форме градиента, которая впоследствии сглаживается, за счет диффузии и конвекции. Из-за того, что только 4,8% рассматриваемого объёма фантома имеет увеличенный поток производства H_2O_2 , градиенты вблизи доменов Ω_i схожи. Однако существенное различие возникает, когда система приближается к стационарному состоянию.

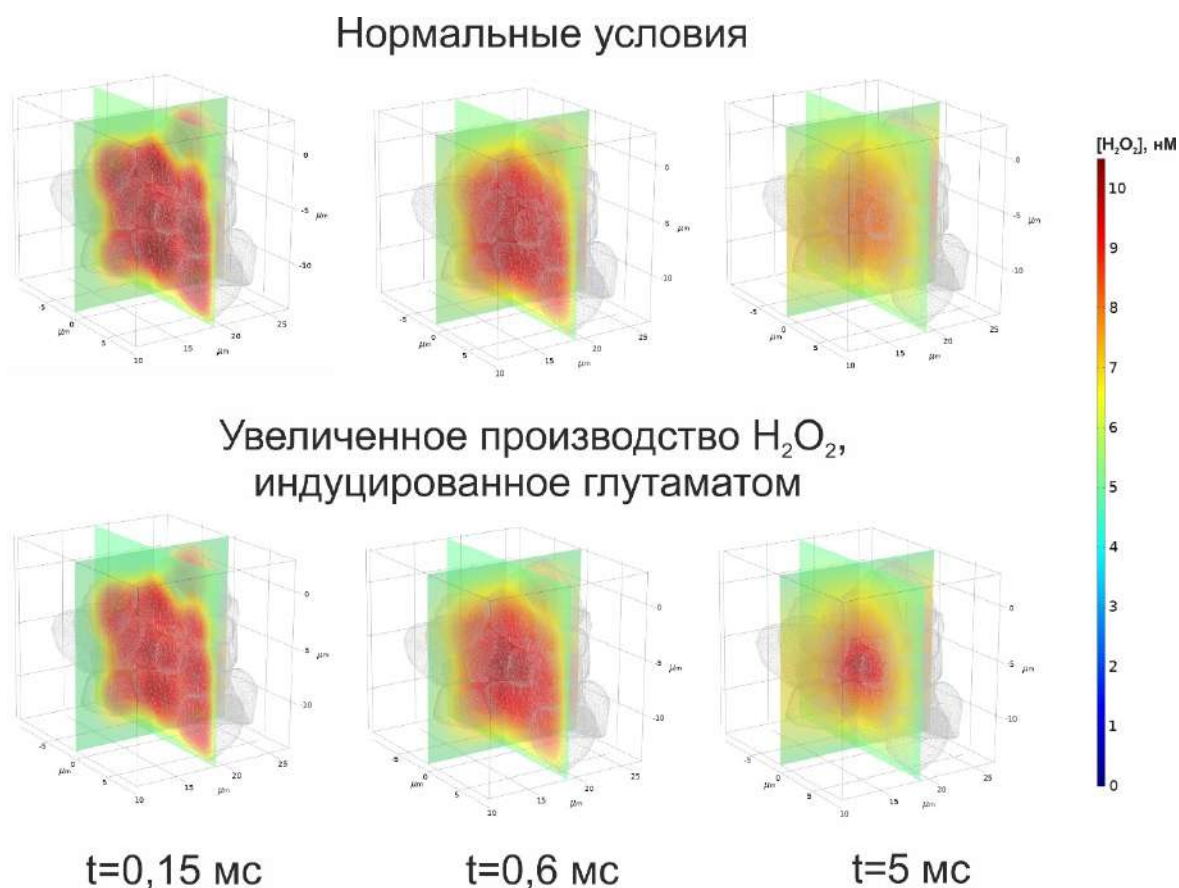


Рисунок 89. Численная оценка концентрации H_2O_2 в локальной области мозга. Временная динамика градиентов концентрации представлена в двух ортогональных плоскостях, пересекающих фантом в центральном положении. Передняя четверть фантома не показана для более четкой визуализации. Распределения концентрации представлены по нескольким точкам времени, описывающим оба условия близкого к начальному и пред-стационарному состоянию. Нормальное условия (**верхняя часть**) означает, что скорость производства H_2O_2 во всех доменах Ω_i фантома является физиологической. Индуцированная глутаматом повышенная продукция соединения (**нижняя часть**) появляется в двух центральных доменах по условию (6.16).

Это наглядно видно на частном примере распределения концентраций H_2O_2 вдоль центральной оси (Рисунок 90).

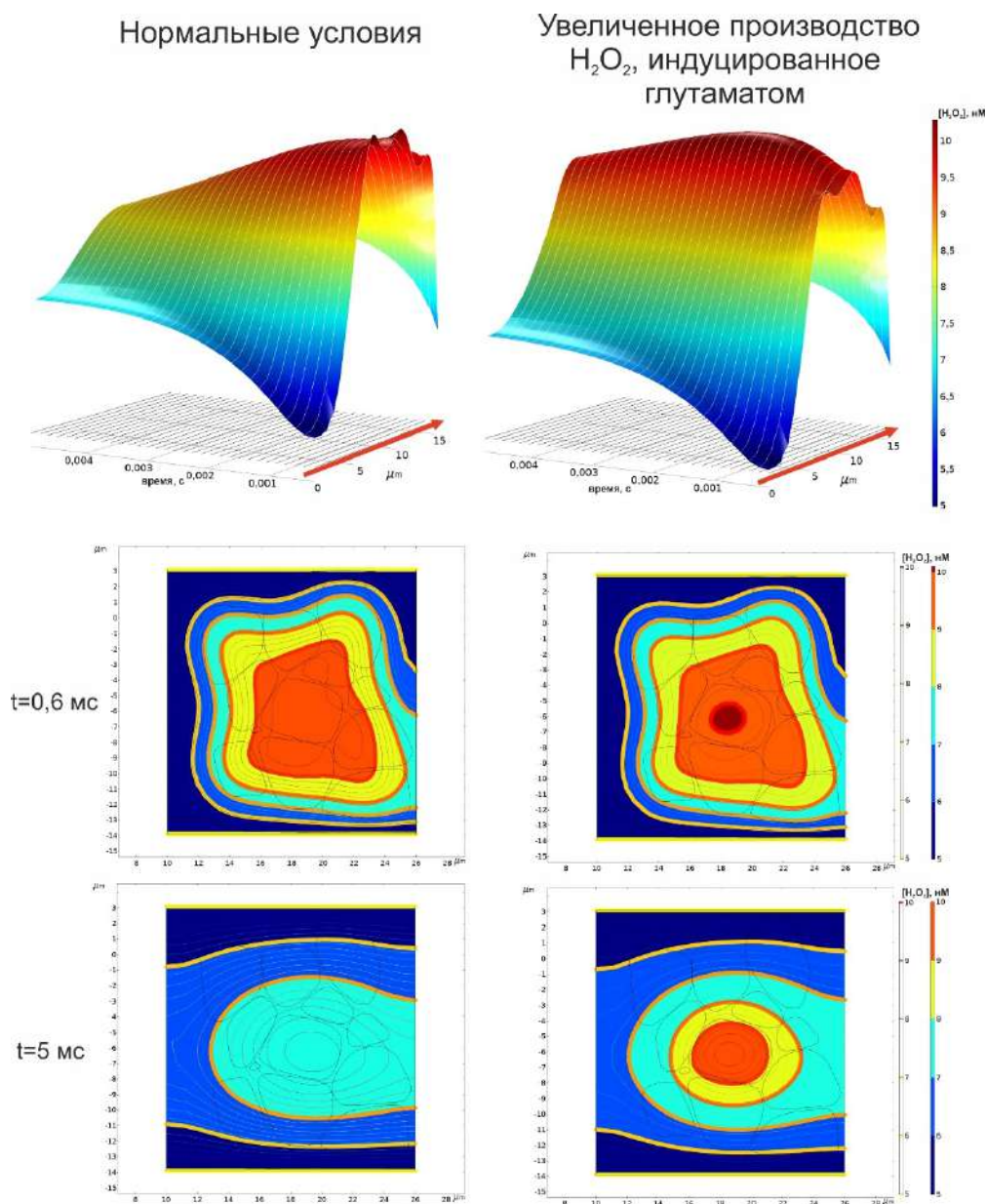


Рисунок 90. Пространственно-временная зависимость концентрации пероксида водорода вдоль центральной оси фантома. Зависимость в виде 3D-поверхности концентрации H_2O_2 по времени и координатам представлена в *верхней части* для нормального состояния (*слева*) и избыточного производства гидроперекиси под действием глутамата (*справа*). Красная стрелка указывает направление центральной оси, показанное на Рисунке 29. Центральная плоскость XY с изолиниями концентрации H_2O_2 и соответствующие заполненные области показаны в нижней части рисунка. Соответствующие временные моменты указаны слева.

В физиологических условиях концентрация перекиси водорода постепенно уменьшается. В центральной области присутствует максимальное количество гидроперекиси, однако ее уровень никогда не поднимается выше начального значения для доменов. Однако, если производство перекиси водорода

инициировано глутаматом, уровень H_2O_2 будет превышать первоначальные значения (темно-красное пятно в центральной области справа). Затем градиент падает примерно так же, как в физиологических условиях. Превышение начального уровня составляет около 2,5%. Слегка увеличенная концентрация H_2O_2 сохраняется в центральной области тканей, индуцированной воздействием глутамата, даже если стационарное состояние системы достигнуто. Следует обратить внимание на то, что амплитуда и выраженность показанного эффекта во многом зависит от размеров фантома и доменов. Из-за типичного размера домена в 5 мкм, это позволяет рассматривать его как наиболее компактную область возможной локализации синтеза пероксида водорода. При больших размерах области, модифицировавшей свои свойства под действием глутамата, эффект будет более значительным. Следует обратить внимание, что небольшое число доменов усиливает роль конвекции в наблюдаемом процессе. Однако, как упоминалось в Главе 4, результаты моделирования Jin et al. не подтверждают физиологически важную роль локального паренхимального конвективного потока в переносе раствора через межклеточное пространство в мозге [266]. При этом увеличение как размеров фантома, так и числа доменов приведет к смещению баланса в сторону диффузии.

Следует подчеркнуть, что в рассматриваемом случае решения краевой задачи, ранг тензора диффузии (5.4) уменьшается до нулевого, поскольку изменчивость среды рассматривается явно. Результаты представленного моделирования согласуются с предыдущими численными оценками, полученными для внутренней диффузии пероксида водорода в клетках HeLa [415] в которых было показано, что шкалы времени и расстояния для распространения H_2O_2 после проникновения через мембраны составляют примерно 1мс и 4 мкм, соответственно.

Таким образом, представленные в данном разделе результаты моделирования показывают, что пространственно-временные градиенты концентрации синтезированной перекиси водорода, полученные в 3D фантоме, аппроксимирующем локальную неоднородность нервной ткани, рассчитанные в модели реакции-диффузии с конвекцией имеют выраженную неоднородность и в случае перепроизводства H_2O_2 в локальных областях возможно превышение

базового уровня данного соединения в соседних клетках. Локальное возрастание концентрации характерно для многих процессов, привязанных к определенным областям мембран клеток. Один из примеров подобной неоднородности будет рассмотрен в следующем разделе.

6.6. Математическое моделирование влияния кластеризации рецепторов на постсинаптической мембране на физиологические функции на примере глицинэргического синапса

Один из фундаментальных вопросов, возникающий при анализе пространственно-временных градиентов концентраций метаболитов в биологическом объекте, состоит в возможном влиянии амплитуды сформировавшегося градиента на биологическую функцию и на возникающую динамику подобного эффекта во времени. При этом важнейшую роль в проявлении и формировании упомянутых эффектов должна играть как непосредственно геометрия рассматриваемой области, так и распределение физико-химических свойств между доменами фантома.

Одним из наиболее ярких примеров влияния сформировавшегося градиента концентрации метаболита на проявление биологической функции можно считать области нейронов, в которых локализованы синапсы содержащие рецепторы к тормозным нейромедиаторам: гаммааминомасляная кислота (ГАМК) и глицин [416, 417]. Хотя ГАМК и глицин-рецепторы входят в состав различных нервных синапсов [418], было экспериментально доказано, что оба эти ингибирующие нейромедиатора могут высвобождаться совместно в различных областях головного мозга [419] [420] [421], образуя смешанные синапсы. Молекулярный механизм торможения за счет действия большинства ГАМК-эргических (ГАМК_A-рецепторов, GABA_AR) и всех глицинэргических рецепторов (GlyR) реализуется за счет активации трансмембранных гиперполяризующих мембрану токов ионов хлора, наблюдаемых в зрелых нейронах [418]. Однако примечательно, что проницаемость по Cl⁻ рецепторов ГАМК и глицина дает противоположное направление для

поляризации мембраны в зависимости от стадии развития ткани. Действительно, периферические нейроны и незрелые нейроны ЦНС аккумулируют Cl^- значительно выше термодинамического равновесного потенциала, в то время как у зрелых нейронов ЦНС концентрации Cl^- ниже, чем ожидалось на основе термодинамического равновесного потенциала [422]. В результате, при относительно высокой концентрации ионов хлора внутри клеток (около 25 мМ вместо 7 мМ), открытие ингибиторных рецепторов вызывает деполяризацию и возбуждение [423]. Эта обратная функция считается особенностью незрелых нейронов. Предполагается, что физическая причина такого феномена заключается в пониженной активности семейства электро-нейтральных катион-хлорных переносчиков (CCC) 12 (SLC12) и нейрон-специфических K^+ - Cl^- со-транспортеров (KCC2) на ранней стадии развития мозга [424].

Как уже упоминалось выше, концентрация Cl^- является весьма переменчивым параметром в нервных клетках. Это, по-видимому, в основном зависит от возраста и состояния здоровья. Во время созревания мозга, цитоплазматические уровни ионов хлора значительно выше, чем у взрослых нейронов, что обуславливает изменения действия ГАМК (и глицина) по мере развития [423]. Скорость трансмембранного переноса Cl^- также имеет важное значение для функций нейронов, и вариация базальной проницаемости по хлору может быть важным механизмом для адаптации нейронных клеток и их реагирования на внешние стимулы во время процессов обучения и памяти [425].

Баланс внутреннего уровня Cl^- поддерживается балансом активности ГАМК_A-рецепторов, GlyR и CCC. Экспериментально было показано, что дисфункции CCC могут быть связаны с широким кругом неврологических и психиатрических расстройств [424], включая эпилепсию [426], моторную спастичность, стресс, тревогу, шизофрению, морфинно-вызванную гипералгезию [427] и хронические боли [428]. Кроме того, различные исследования CCC во время хронической и восстановительной фаз после инсульта показывают важность временных характеристик при рассмотрении CCC в качестве потенциальных нейропротекторных и/или нейромодуляторных мишеней терапии [429]. Зависимое

от активности накопление Cl^- сводит на нет действия экспрессирующих парвалбумин интернейронов, сохраняя, а не прекращая патологическую сетевую гипервозбудимость во время клонической фазы судорожных приступов [430]. Таким образом, баланс ионов хлора является активным участником формирования состояния здоровья и болезни у пациентов разных возрастов.

Однако небольшой объем синапса и ограниченная диффузионная способность вызывают быстрое накопление Cl^- (то есть, увеличение концентрации Cl^- в цитоплазме нейронов порядка 20 мМ может произойти в течение сотен миллисекунд), и это будет происходить временно даже при достаточно высокой активности КСС2 [431]. Таким образом, способность изменять мембранную гиперполяризацию на деполяризации может быть гипотетически сохранена и в зрелом состоянии нейронов. Причина такого эффекта возможно заключается в сохранении локальных хлорных градиентов внутри протяженности сомы, дендритов и аксонов. Разумно предположить, что подобная неоднородность концентрации не должна формироваться на протяжённости больших участков и не может существовать длительное время. В противном случае это в значительной степени изменяло бы свойства нейронов и предопределяло бы общую функцию. Тем не менее, возможно предположить, что при длительной постоянной активации тормозной ГАМК-эргической и глицинергической системы существует механизм уменьшающий эффект гиперполяризации на тех же самых нейронах и стабилизирующий баланс мембранного потенциала.

Благодаря очень стабильному набору физико-химических параметров глицинергических синапсов, единственная возможность изменить интенсивность, амплитуду и локализацию трансмембранных ионных токов — это пространственная архитектура связывания GlyRs с сетью гефиринов, подчеркивая важность этого структурного белка как центрального регулятора структуры и функции глицинергического синапса [432]. С помощью математического моделирования изолированного синапса возникает возможность теоретически проанализировать гипотезу о влиянии пространственного полиморфизма постсинаптической плотности GlyRs на ингибиторный постсинаптический

потенциал (IPSP) и увеличение локального градиента ионов хлора в постсинаптической области нейрона.

Для теоретического анализа градиентов Cl^- воспользуемся фантомом изолированного синапса, подробно описанным в Разделе 3.4 и представленным на Рисунке 39. Для учета особенностей задачи в дизайн доменов фантома необходимо внести определенные дополнения. Для того чтобы учесть кластерную организацию размещения GlyR на постсинаптической мембране домена $\Omega_{\text{postsynapse}}$ была построена шестиугольная ячейка с использованием программы VMD [433]. За основу была взята рентгеновская кристаллографическая структура G-домена (PDB ID: 1INC) [434] и E-домена (PDB ID: 2FTS) [435]. Размер бокового ребра отдельной клетки был равен 17,62 Å, а место взаимодействия с GlyR было расположено в середине ребра. Для оценки взаимного размещения рецепторов глицина на плоскости гефириновых ячеек была использована крио-ЕМ структура GlyR (PDB ID: 6UBS) [436]. Каждая вершина соответствует трехмерному контакту G-доменов. Узлы в средних положениях указывают на возможный центр связывания GlyRs. Результаты структурного моделирования представлены на Рисунке 91.

Затем полученная решетка была помещена под поверхность постсинаптической мембраны домена $\Omega_{\text{postsynapse}}$, для того чтобы провести разделение поверхности домена, формируя области, из которых происходит выброс ионов хлора в нейроплазму. В результате сформированы участки границы пост-синапса, в которых непосредственно возможна локализация GlyR. Необходимо отметить, что в данном случае можно говорить лишь о структурно выверенном возможном размещении рецептора. В каждом конкретном синапсе структура кластера может быть различной. В данном случае имеется в виду как само количество GlyR, так и их относительное положение на мембране. Шестиугольная гефириновая решетка, рассмотренная на Рисунке 91, является основой для размещения GlyR на поверхности постсинаптической мембраны. При этом не все узлы сетки будут заняты рецепторами. Площадь, соответствующая возможному местоположению GlyR, может быть либо занята ($\partial\Omega_{\text{GlyR}}$) или быть свободной ($\partial\Omega_{\text{GlyR_empty}}$). Было

экспериментально показано, что GlyR упакованы с постоянной плотностью около 2000 рецепторных комплексов на $\mu\text{м}^2$ в зрелых синапсах, предполагая, что они собираются стереотипным образом [37]. Площадь рассматриваемого в фантоме пост-синапса в настоящем исследовании была равна $0,055 \mu\text{м}^2$; следовательно, максимальное количество GlyR, которое может быть размещено в PSD составляет 110, при том, что количество мест возможной посадки рецепторов для используемого размера - 189. Это означает, что по крайней мере 79 мест возможного размещения остаются свободными. При этом расположение рецепторов на мембране может быть различным. Пространственный полиморфизм биологического объекта в рассматриваемой модели проявляется в возможных вариантах локализации GlyR, которых следует разделить на три больших типа (Рисунок 92).

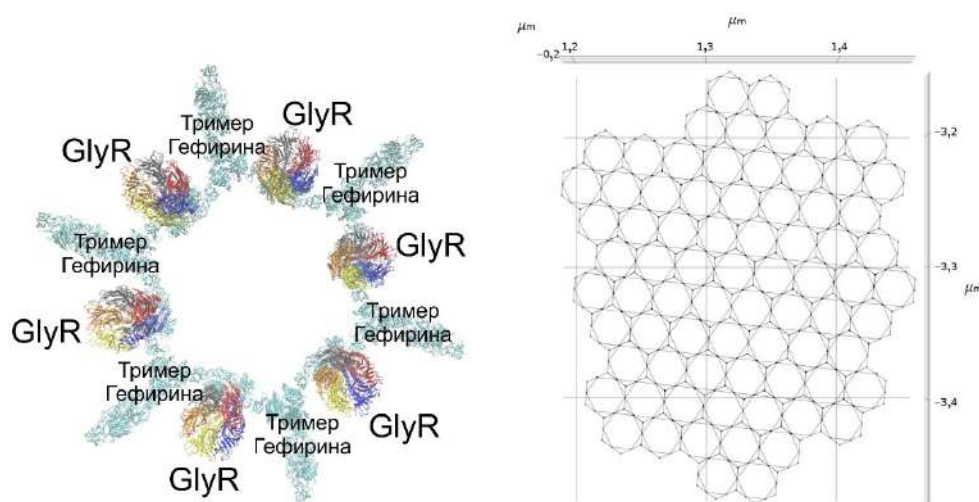


Рисунок 91. Сетка, образованная гефириновыми тримерами. С **левой** стороны представлен единый комплекс из шести тримеров, соединенных в шестиугольной клетке. С **правой** стороны показана расширенная формализованная решетка, имитирующая пространственную геометрию позиций гефиров и контактов GlyR. (пояснения см. текст)

Прежде всего — это кластер, локализованный в центре постсинаптического пространства. Именно такой вариант создает PSD в некотором «классическом» понимании этого биологического явления, и его будем обозначать как «центральный кластер». Другим вариантом формирования плотности размещения рецепторов является формирование нескольких изолированных областей, которые

не пересекаются друг с другом. Такую локализацию будем называть «разделенным кластером». И наконец, предельной ситуацией локализации является размещение рецепторов по границе области синаптического контакта – «периферический кластер».

Представленные варианты локализации GlyR позволяют приступить к оценке влияния полиморфизма свойств домена фантома на градиенты концентрации ионов хлора в локальной области около постинаптической мембраны. Для этой цели необходимо провести численное решение краевой задачи (5.7) с учетом поиска профиля потенциала с помощью решения задачи (5.8). Следует обратить внимание на то, что в задаче (5.7) дается более детальное и конкретизированное распределение граничных условий (5.9) и (5.10) нежели в краевой задаче (5.3), и связано это в большей степени с особенностью рассматриваемой системы. В самом деле, при решении задачи о конвекционной реакции-диффузии заряженных метаболитов вопрос о существовании потока на поверхности домена практически всегда будет предопределен биологической постановкой задачи с учетом наличия канала, переносчика, или генератора электрохимического потенциала.

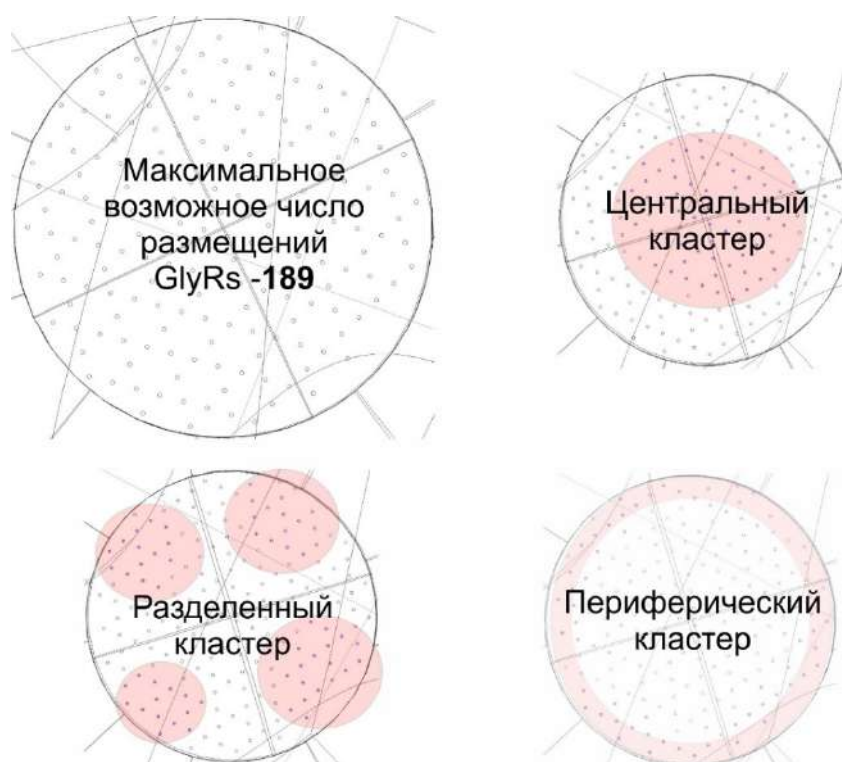


Рисунок 92. Типы рассматриваемых кластеров GlyR. Согласно экспериментальным данным, максимальное количество позиций, в которых GlyRs могут быть помещены в используемый фантом, равно 189. Однако, окончательная форма PSD может быть различной. Здесь нужно указать три типа. Когда все GlyRs занимают центральную область, кластер называется "центральным". Если PSD разделяется на несколько групп недалеко от центра кластера указан как "разделенный". Наконец, при условии, когда рецепторы расположены почти на границе синаптической мембраны этот кластер будет рассматриваться как "периферическим".

В тоже время области границы с фиксированной концентраций по условию (5.9) также оказывается вполне отчетливо определенной изначально по биологической постановке задачи, хотя в некотором смысле данное условие может быть заменено на (5.14). Необходимо особо подчеркнуть, что фактически условие (5.14) можно считать практически универсальным в контексте использования моделирования биологического объекта. Тем не менее практическое обоснование применение условия (5.9) следует рассматривать как более простое и наглядное во многих случаях. В окончательном виде формулировка условий (5.9) и (5.10) для рассматриваемого фантома примет следующий вид:

$$\begin{aligned} X_{Cl^-}(\vec{r}, t) \Big|_{t=t_0} &= X_{Cl^-}^0; \quad X_{Cl^-}(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial\Omega_{in}} = X_{Cl^-}^{in}; \\ -(\vec{n}, \vec{J}_{Cl^-}(\vec{r}, t)) &= \begin{cases} J_{GlyR} f(t), \vec{r} \in \partial\Omega_{GlyR}; \\ -J_{KCC2}(X_{Cl^-}(\vec{r}, t)), \vec{r} \in \partial\Omega_{membrane}; \\ 0, \vec{r} \in \partial\Omega \setminus (\partial\Omega_{membrane} \cup \partial\Omega_{GlyR} \cup \partial\Omega_{in}); \end{cases} \end{aligned} \quad (6.17)$$

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

$$J_{KCC2} = \frac{V_{max}^{KCC2} \cdot c_{KCC2} \cdot X_{Cl^-}(\vec{r}, t)}{(K_{max}^{KCC2} + X_{Cl^-}(\vec{r}, t))}; \quad J_{GlyR} = \frac{I_{GlyR}}{|q_{Cl^-}| N_A \pi r_{vestibule}^2}; \quad (6.18)$$

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 [305-307]. Величина получаемых токов может быть использована в выражении (6.18). Кроме этого, необходимо найти профиль потенциала с использованием задачи (5.8). При этом сама начальная величина потенциала на постсинаптической мембране может соответствовать различным физиологическим

состояниям нейрона. Это может быть потенциал покоя, деполяризованное и гиперполяризованное состояние. Основные параметры, начальные и граничные значения концентрации ионов хлора представлены в Таблице 28.

Расчеты были выполнены для 494623 степеней свободы (DOF). Рассматриваемая задача аппроксимировалась решателем с помощью линейной задачей с матрицей Якоби, которая перерасчитывалась на каждом шаге числового решения. Конвергенция МКЭ была проверена вариацией параметров сетки, показавшей стабильность результатов. В частности, когда число степеней свободы было изменено с 448,738 до 895,302 (99,5%), наблюдаемая разница результатов вычисления составила 0,15% (для локальной метрики) и 0,06% (для глобальной метрики) соответственно. Наибольшее расхождение по локальной метрики не превысило на 0,87% для любой выбранной сетки и временной шкалы моделирования.

Временная зависимость потенциала и концентрации ионов хлора была получена с временным шагом в 10 мс. Временная функция $f(t)$ в выражении (6.17) представляет собой спайк (п-образную функцию). Начальная точка по времени соответствовала 10 мс, а заключительная - 70 мс. Максимальная амплитуда наблюдаемого эффекта наблюдалась при 40 мс.

Таблица 28. Физические параметры, используемые при моделировании пространственно-временных распределений ионов хлора вблизи постсинаптической мембраны.

Обозначение	Физический параметр	Величина	Литература и комментарии
D_{Cl^-}	Коэффициент диффузии Cl^-	$2,03 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$	[437]
I_{GlyR}	Ток через единичный канал GlyR	4,5 пА	[307]
σ_{GlyR}	Проводимость единичного канала GlyR	47,3 пС	[438]
q_{Cl^-}	Элементарный заряд Cl^-	$-1,6 \times 10^{-19} \text{ Кл}$	Фундаментальная величина
φ_{GlyR}	Потенциал, создаваемый единичным каналом GlyR	-95,1 мВ	Расчетное значение
φ_0	Мембранный потенциал синаптической мембраны ¹	-55 мВ -70 мВ -89 мВ	Начальный параметр
ε_m	Относительная диэлектрическая проницаемость среды при 37°C	72,91	Фундаментальная величина

$V_{\max}^{KCC2}$	Максимальная скорость для KCC2 переноса	17,5 нмоль/мг/мин	[439]
C_{KCC2}	Уровень содержания KCC2	3,78 г/м ²	Расчет на основе [440]
$K_{\max}^{KCC2}$	Сродство KCC2 к ионам хлора	6,8 мМ	[441]
$r_{vestibule}$	Радиус внутреннего вестибюля GlyR	1.25 нм	Расчетное значение на основании структур pdb. [442]
$r_{synapse}$	Радиус глицинэргического синапса	130 нм	

¹ Изменяемый параметр, соответствующий внутреннему состоянию нейрона.

Динамика времени изменений электрического потенциала и концентрации ионов хлора показана на Рисунке 93. Если рецепторы были локализованы в форме центрального кластера, то спайк, гиперполяризовавший мембрану нейрона сопровождался значительным увеличением содержания Cl^- в нейроплазме при потенциале покоя ($\varphi_0 = -70 мВ$). Пиковые изменения концентрации достигали 50%. Кроме того, в случае гиперполяризованного состояния нейрона ($\varphi_0 = -89 мВ$) и *мощности кластера* (т.е. числа размещенных в нем GlyR) в 100%, при активации потока за счет разницы концентраций, амплитуда могла достигать 110% от начального значения. Ответ с увеличением концентрации хлорида около синаптической мембраны наблюдался вплоть до значений, составлявших примерно половины мощности кластера (59%). Тем не менее, большинство изменений в концентрации ионов хлора были локальными. Если проанализировать изменения средней концентрации Cl^- в домene, то эффект не были не настолько выражены (Рисунок 94). Амплитуда изменения среднего значения концентрации ионов хлора в пике не превышает 10% при мощности кластера в 100%. Примечательно, что подобные изменения не зависят ни от типа кластера, ни от значений φ_0 . Этот результат отражает базовое свойство нейрона, позволяющее передавать крупным нервным волокнам от 100000 до 50 миллионов импульсов до того момента, как разница в концентрации достигла бы таких значений, при которых передача потенциального действия прекращалась [231]. Таким образом, очевидно, что единственный потенциал действия в одном синапсе не оказывает влияния на глобальные средние градиенты ионов на мембране нейрона.

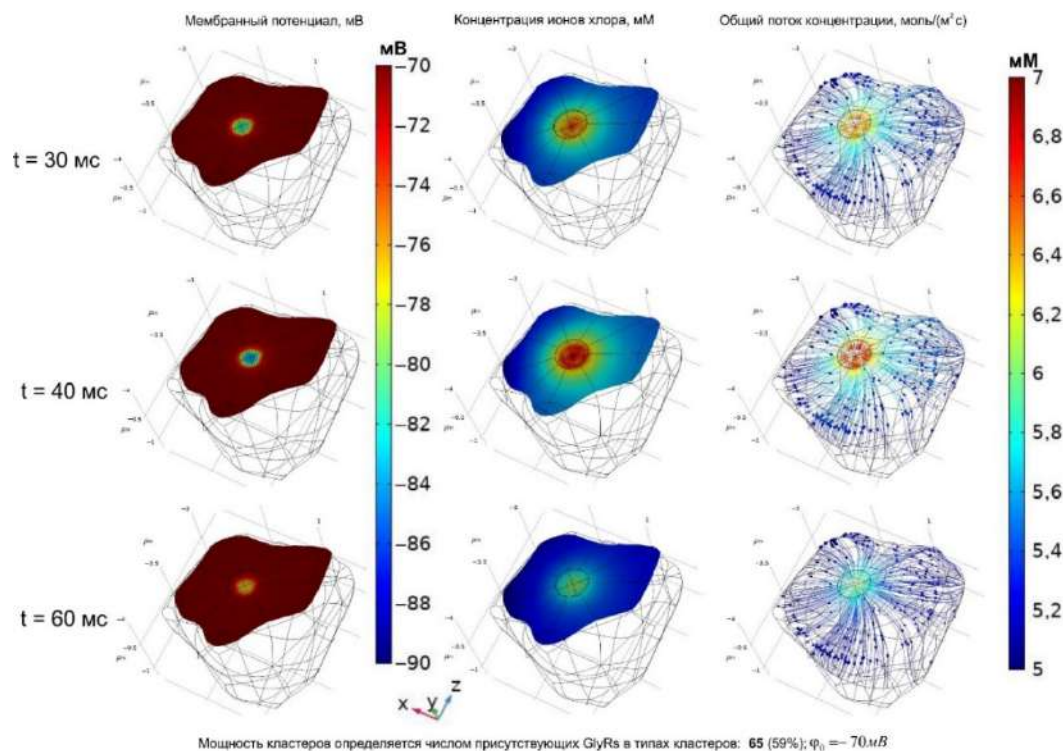


Рисунок 93. Временная динамика изменения электрического потенциала и концентрации ионов хлора вблизи синаптической мембраны. Временная шкала включает три точки, где изменения являются наиболее значительными. Паттерны представлены на поверхности, созданной на основании выбранных узлов домена и сдвинутых коллинеарно плоскости синапса.

Тем не менее, активность GlyR вызывает заметную гиперполяризацию синаптической мембраны.

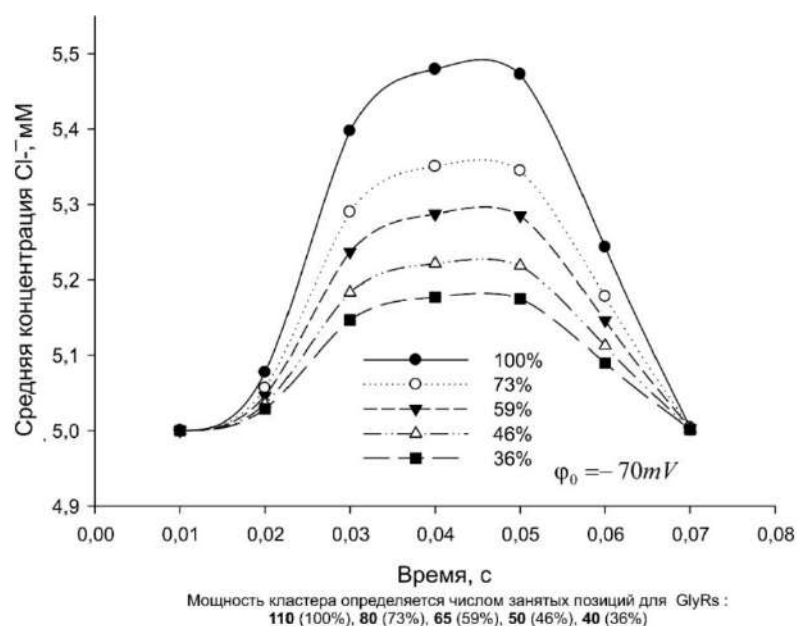
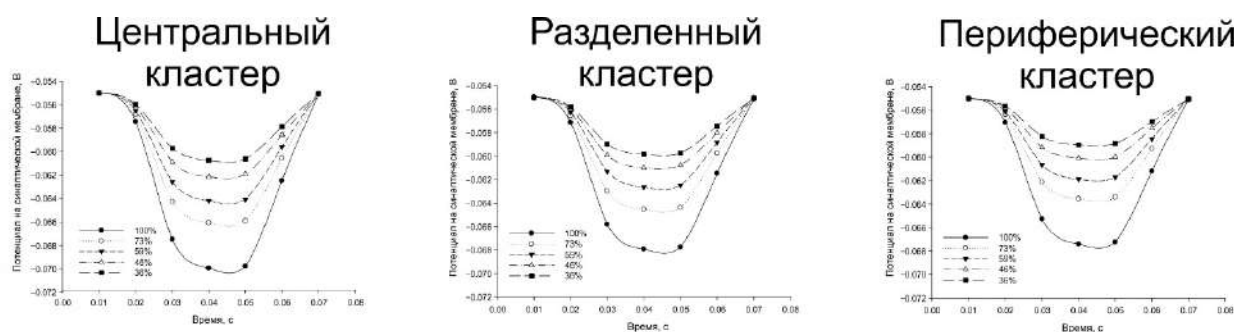


Рисунок 94. Временная зависимость средней концентрации Cl^- в нейроне. Представленный результат был получен при $\varphi_0 = -70 \text{ мВ}$ и центральном кластере. Кривые соответствуют

различным мощностям кластера. Различные значения φ_0 или типы кластеров дают те же временные зависимости как по форме, так и по амплитуде.

Как и в случае с концентрацией Cl^- , степень воздействия зависит от мощности кластера. При деполяризованном состоянии нейрона, активация всех GlyR в центральном кластере приводит к восстановлению мембранного потенциала до потенциала покоя (-70 мВ) (Рисунок 95). Важно отметить, что тип кластера оказывает влияние на восстановление мембранного потенциала. Например, разделенный или периферический кластер не позволяют реполяризовать мембрану нейрона даже при максимальной мощности кластера. Разница в потенциальных изменениях потенциал спайка при мощности кластера в 100% составляла 13% и 17% для сопоставления центрального/разделенного и центрального/периферического кластеров, соответственно. Из-за прямой зависимости между амплитудой гиперполяризации и входящим потоком Cl^- локальные изменения в концентрации данного иона определялись состоянием нейрона.



Мощность кластеров определяется числом присутствующих GlyRs в типах кластеров: 110 (100%), 80 (73%), 65 (59%), 50 (46%), 40 (36%)

Потенциал на синаптической мембране, В $\varphi_0 = -55$ мВ

Рисунок 95. Временная зависимость гиперполяризации синаптической мембраны IPSP от активации GlyRs. Данные представлены по трем типам кластеров для деполяризованного нейрона $\varphi_0 = -55$ мВ.

При высокой φ_0 , второе слагаемое в уравнении задачи (5.8) существенно способствовало уменьшению уровня аниона в активной области GlyR вблизи синаптической мембраны (Рисунок 96).

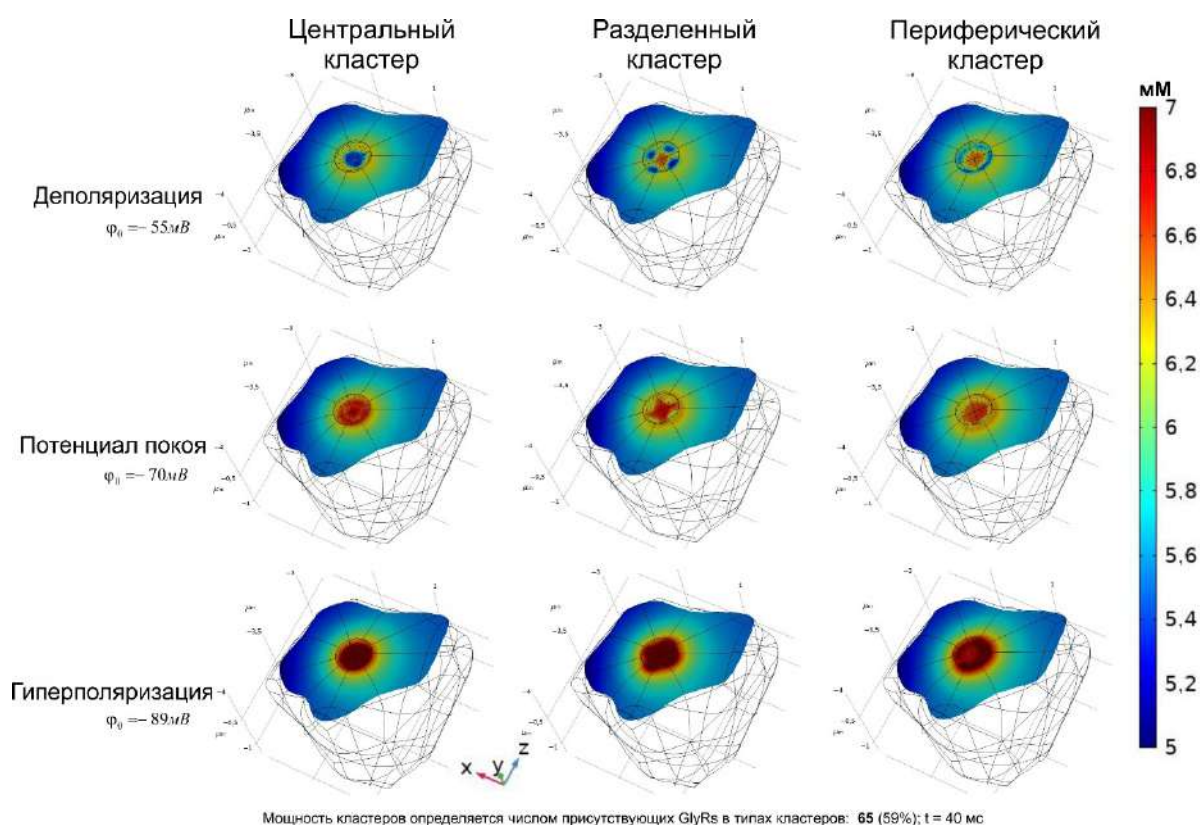


Рисунок 96. Изменения локальных концентраций ионов хлора для различных типов кластеров. Рассматриваемые изменения представлены в момент времени $t = 40 \text{ мс}$, и мощности кластера в 59%.

При нормальных условиях уровень Cl^- был сокращен в активной зоне, но он был повышен по сравнению с фоновым количеством ионов хлора. Наконец, открытие GlyR в гиперполяризованном состоянии приводит к полному входящему потоку Cl^- для всех типов синаптических кластеров.

Наиболее существенная разница в распределении градиента наблюдается между центральным типом и другими типами кластеров. Изменения потенциала модифицировали форму ионного градиента, а локализация максимальной концентрации Cl^- вблизи синаптической мембраны зависела от секционной реполяризации (Рисунок 97). Следует отметить, что амплитуда изменений концентраций ионов хлора может достигать 80% от первоначального значения. Кроме того, как уже упоминалось выше в некоторых ограниченных условиях, этот диапазон превышает величину 100%. Тем не менее, в большинстве случаев подобные изменения составляют от 40% до 55%.

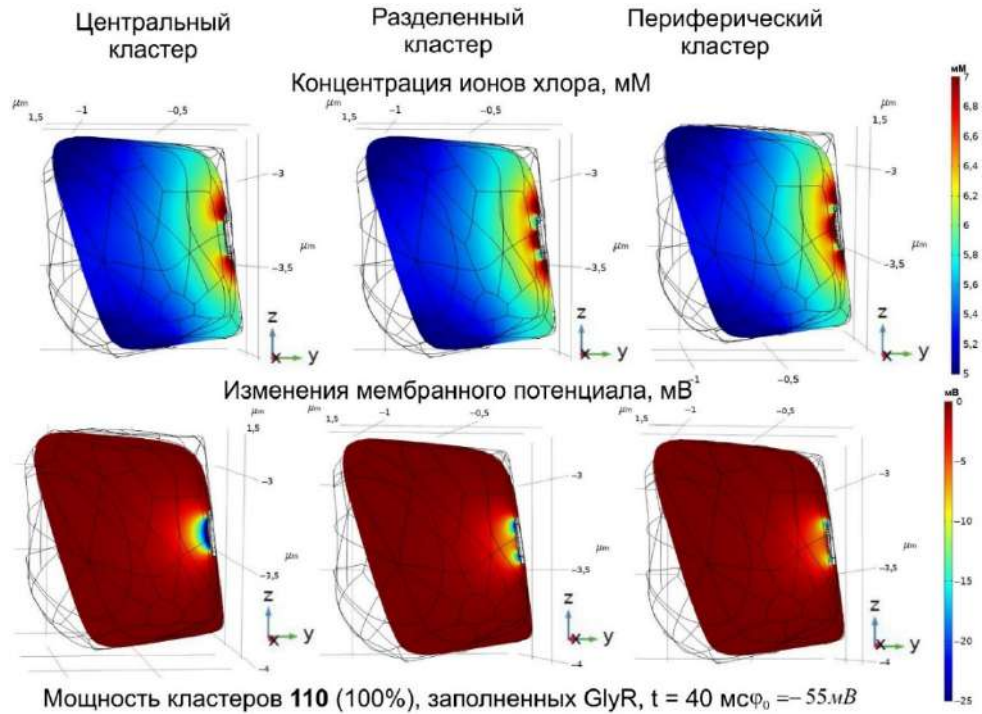


Рисунок 97. Влияние типов кластеров на потенциал реполяризации и формирование градиента концентрации ионов хлора. Потенциальные изменения IPSP представлены как $\Delta\varphi = \varphi(\vec{r}, t) - \varphi_0$.

Зависимость между мощностью кластера, изменениями мембранного потенциала и пиковой концентраций Cl^- на синаптической мембране представлена на Рисунке 98.

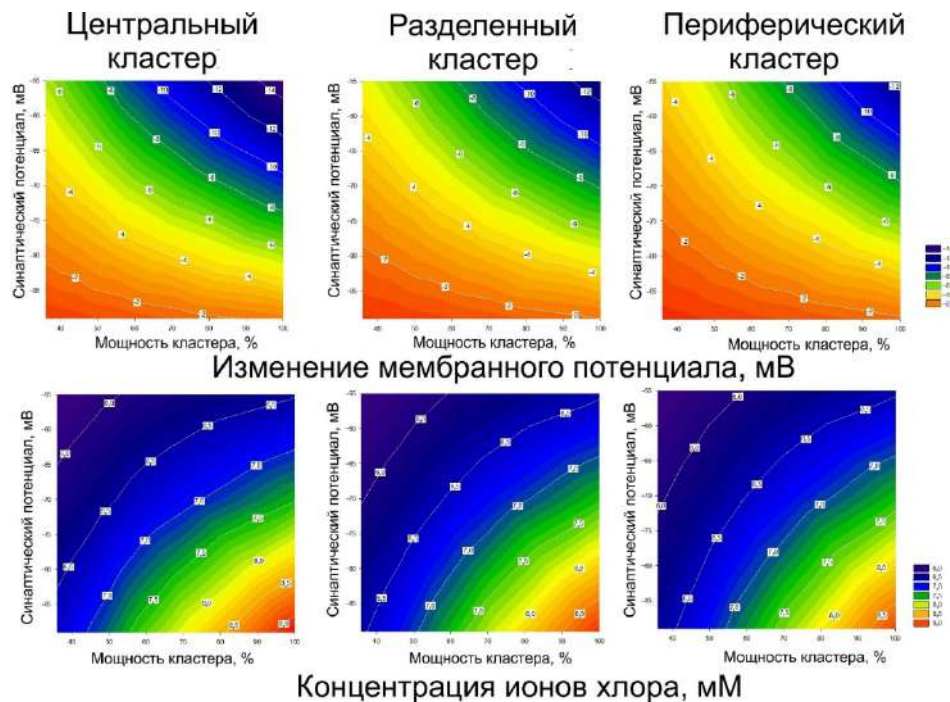


Рисунок 98. Диаграммы изменений потенциала и концентрации для различных типов кластеров. Концентрация представлена как среднее значение для синаптической поверхности ($\partial\Omega_{\text{synapse}}$) в фиксированный момент времени. Результаты представлены для момента времени $t = 40$ мс.

Легко увидеть, что центральный тип кластера имеет более явное изменение как в потенциале, так и в концентрации, чем другие типы. Кроме того, расхождение между значениями для различных типов кластеров является существенным. Так для изменений в мембранном потенциале вариабельность достигала 16,7% (мощность кластера в 59%, $\varphi_0 = -89\text{ мВ}$), если сопоставлять центральный и разделенный тип, а для пары центрального и периферического кластера изменения достигали до 31,3% (мощность кластера в 36%, $\varphi_0 = -55\text{ мВ}$). При этом наибольшая разница в $\Delta\varphi$ между разделенными и периферическими типами локализации GlyR могла достигать 18,8% (мощность кластера в 36%, $\varphi_0 = -55\text{ мВ}$).

Изменения концентрации ионов хлора были менее выражены. Средние различия соответствовали 2,4% и 3,1%, а наибольшие различия были 4,5% и 6,1% (мощность кластера в 59%, $\varphi_0 = -89\text{ мВ}$) для центральной/разделенной и центральной/периферической пары, соответственно. Кроме того, для разделенной/периферической пары этот параметр был меньше 2% для любого вида φ_0 и мощности кластера.

Полученные результаты дают возможность проанализировать формирование градиентов концентрации ионов хлора вблизи постсинаптической мембраны, рассматривая зависящий от времени гиперполяризационный спайк, обеспечиваемый открытием глициновых рецепторов. Амплитуда смоделированной гиперполяризации соответствует экспериментально измеренным значениям (составляющей приблизительно -10 мВ при воздействии ГАМК [59]). Кроме того, открытие каналов GlyR в деполяризованных условиях восстанавливает мембранный потенциал до физиологических значений (-70 мВ), аналогичных тому, что вызывает добавление ГАМК в многокомпарментной модели электродиффузии [55]. Кроме того, существует дополнительная особенность описанной выше модели, которая повышает важность предложенного подхода. Впервые были в явном виде использованы экспериментально определённые положения постсинаптических рецепторов на основании формирования кластеров за счет связывания со структурным белком геферином для прямого теоретического

анализа диффузионного процесса в сочетании с мембранным транспортом, опосредованным переносчиками. Существенное преимущество представленного подхода заключается и в возможности его применения к различным типам синапсов, а также расширение полученных результатов для случая области нескольких синапсов, рассматриваемых в 3D-объёме. Наиболее убедительные наблюдения подчеркивают роль ГАМК в регулировании уровня ионов хлора в нейронах. Результаты, представленные в этом разделе, показывают, что глицин также является участником данного процесса. Изменения в содержании Cl^- опосредованных GlyR вызывают существенное колебание $X_{\text{Cl}^-}(\vec{r}, t)$ во время открытого состояния каналов рецепторов, хотя продолжительность данного пика обычно достигает всего 20 мс, при том, что для такого короткого периода синаптической передачи, динамика изменений концентрации Cl^- , как правило, не влияет на принимающую-передающую функцию нейронов [42]. В настоящем разделе были рассмотрены разные формы PSD для GlyR в соответствии с их связью с комплексами тримеров гефирина. Лежащая под поверхностью синаптической мембраны, решетка из структур гефирина определяет возможность для размещения GlyR на постсинаптической мембране. Примечательно, что результаты показали наибольшую разницу в изменениях как потенциала, так и концентрации между типом центрального кластера и другими. Формирующийся IPSP мог восстановить мембранный потенциал до нормального значения (-70 мВ) для деполяризованного состояния нейрона (-55 мВ) при мощности кластера 100% только в случае центрального кластера. Упомянутая мощность размещения рецепторов, но реализованная при разделенной или периферической локализации GlyR, не дает возможности достичь такого значения потенциала. Мембранный потенциал, генерируемый GlyR, в состоянии покоя нейрона (-70 мВ), IPSP, составляет около 6-7 мВ. Однако даже в подобной ситуации центральное размещение рецепторов производит больший амплитудный сигнал. Следует отметить, что даже если предположить избыток высвобождения нейротрансмиттеров из активной зоны пресинапса, для получения 100% связывания агониста с GlyR, низкая вероятность

открытия каналов предполагает, что только 80% глициновых рецепторов будут открываться одновременно [15]. Как результат, активация ISPS была опосредована различным количеством активированных рецепторов, которые, кроме того, могли быть размещены в различных местах на постсинаптической мембране. Экспериментально-наблюдаемые вариации активных GlyR были довольно высокими. В частности, электрофизиологические записи нейронов спинного мозга новорожденных, молодых и взрослых крыс предполагают активацию от 7 до около 110 GlyR при среднем **миниатюрном ингибиторном постсинаптическом токе** (mIPSC) [37]. Это означает, что ответ постсинаптической мембраны в решающей степени зависит от способности активирования кластера GlyR. Эти наблюдения ясно показывают, что количество GlyRs в открытом состоянии определит физиологические функции ингибиторного синапса.

Таким образом на основании результатов проведенного моделирования можно сделать вывод, что пространственный полиморфизм PSD для размещения GlyR имеет решающее значение для формирования IPSP и градиентов концентрации ионов хлора. При этом центральная локализация GlyR всегда показывала увеличенную амплитуду как в изменении мембранного потенциала, так и при флуктуации внутриклеточной концентрации Cl^- . Данные выводы для концентрации Cl^- подтверждаются при аналогичном пространственном моделировании по методу ДПСИ [443].

Представленные в этом разделе результаты моделирования пространственно-временных распределений концентраций ионов хлора указывают на существенное влияние полиморфизма структуры доменов на формирование не только численных характеристик градиентов, но и на реализацию биологической функции рассматриваемого объекта. Подобное влияние пространственных неоднородностей и особенностей взаимного расположения доменов и пространственных множеств с различными свойствами на формирование распределений метаболитов ярко проявляется как в локальных изолированных, так и больших областях рассматриваемых тканей и органов. Иллюстрации подобного примера посвящен следующий раздел работы.

6.7. Использование краевой задачи конвекционной реакции-диффузии для теоретического описания переключения состояния митохондрий индуцированного выбросом избытка глутамата

Рассмотренная в предыдущем разделе модель изолированного синапса может служить основой для изучения множества физиологических процессов в нервной системе, а также применяться для моделирования формирования патохимических процессов формирования заболевания. В то же время в большом количестве случаев, необходимо рассматривать достаточно большие участки биологического объекта, включающие разнообразные функциональные домены, описывающие различные структуры. В этом случае необходимо воспользоваться принципами построения фантомов с применением 3D тел Вороного. Множество доменов могут быть вложены один в другой и описывать несколько различных областей.

Ранее на основе кинетического моделирования было теоретически обоснована возможность обратимого перехода митохондрий из *функционального* в *сигнальное* состояния [414, 444, 445]. В ткани мозга переход между данными состояниями может инициироваться избытком содержания внеклеточного глутамата – уже упоминавшееся ранее явление эксайтотоксичности и сопровождаться при этом повышенным уровнем производства гидроперекиси в митохондриях. Возникает вопрос: влияет ли пространственное положение митохондрий относительно пространственной архитектуры расположения синаптических контактов, а также частота выброса нейромедиатора на пространственную динамику переходов между упомянутыми состояниями данных органелл? Для того, чтобы теоретически обосновать и проанализировать данный процесс можно воспользоваться 3D цифровым фантомом отдельной части нервной ткани представлен на Рисунках 40 и 41. В данном случае анализ осуществляется по алгоритму последовательного моделирования сложного биологического объекта, ранее уже представленному на Рисунке 79.

Ключевым аспектом возможного анализа пространственно-временного перехода между состояниями митохондрий является временная динамика градиента

концентрации глутамата в домене ISF (Ω_{ISF}). Для подробного описания данного явления, а также для моделирования различной частоты синаптического выброса медиатора необходимо получить временные зависимости концентрации глутамата в каждом отдельном синапсе. Для этой цели необходимо воспользоваться моделированием выброса глутамата из везикулы в 3D цифровой модели геометрического синапса, представленной на Рисунке 33. Решение краевой задачи (5.3) сопровождается совокупностью граничных условий:

$$\partial\Omega_{central}^{vesicles} \quad (5.10) \text{ однородное}$$

$$\partial\Omega_{syn_cleft}^{pre/post} \quad (5.10) \text{ неоднородное} \quad (6.19)$$

$$\partial\Omega_{syn_cleft}^{rear} \quad (5.14)$$

Неоднородность условия (5.10) возникает за счет активности мембранных переносчиков глутамата, захватывающих нейромедиатор из синаптической щели. Однородное граничное условие соответствует непроницаемой мембране везикулы для глутамата, а условие внешней конвекции позволяет выровнять концентрацию от синаптической щели. В начальный момент времени существует сопряжение двух доменов (синаптической щели и везикулы), имеющих различное начальное значение концентрации глутамата. После этого концентрация начинает выравниваться и снижаться по мере конвекционной диффузии и захвата медиатора из щели. Поток, обусловленный активностью переносчиков и задающий неоднородное условие в (6.19) имеет вид:

$$J_{AST/NEU}^{EAAT} = \frac{c_{AST/NEU}^{EAAT} \cdot \tau_{turnover}^{EAAT} \cdot X_{Glu}(\vec{r}, t)}{(K_m^{EAAT} + X_{Glu}(\vec{r}, t))} \quad (6.20)$$

Выражение (6.20) определяет поток для поверхностей различных доменов. В случае геометрического синапса в данной постановке задачи используются величины, относящиеся к нейронам. Эти и иные параметры, используемые при моделировании диффузии глутамата представлены в Таблице 29. Пространственно-временные распределения концентрации глутамата в геометрическом синапсе, полученные с учетом решения краевой задачи (4.18, 4.24) представленного на Рисунке 57, показаны на Рисунке 99.

Таблица 29. Физические параметры, используемые при моделировании конвекционной реакции-диффузии глутамат в геометрическом синапсе и изолированном участке паренхимы мозга.

Обозначение	Физический параметр	Величина	Литература и комментарии
D_{Glu}	Коэффициент диффузии глутамата	$1,29 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$	[446]
X_{ISF}^{Glu}	Начальное содержание глутамат в интерстиции ¹	1 мкМ	[447, 448]
c_{AST}^{EAAT}	Содержание переносчика глутамата на мембране астроцитов	$1,25 \times 10^{-8} \text{ моль}/\text{м}$	[449]
c_{NEU}^{EAAT}	Содержание переносчика глутамата на мембране нейронов	$1,25 \times 10^{-9} \text{ моль}/\text{м}$	[449]
$\tau_{turnover}^{EAAT}$	Число оборотов переносчика	41 с^{-1}	[450]
K_m^{EAAT}	Сродство переносчика к глутамату	12 мкМ	[450]

¹данное значение используется также в качестве значения в граничном условии (5.14).

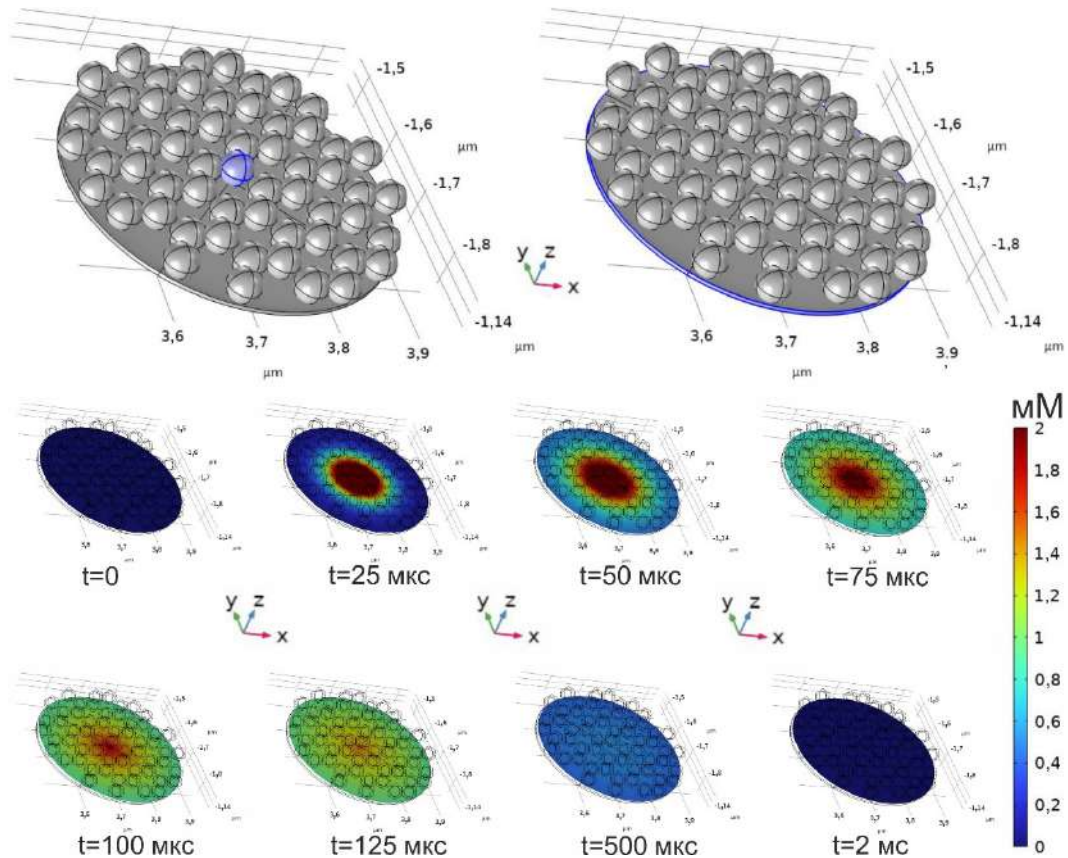


Рисунок 99. Временная динамика изменения концентрации глутамата в 3D-цифровом фантоме геометрического синапса. Вверху слева синим отмечена поверхность $\partial\Omega_{central}^{vesicles}$. Вверху справа синим цветом показана поверхность $\partial\Omega_{syn_cleft}^{rear}$. Обзор фантома представлен сверху. Паттерны концентрации в плоскости под поверхностью пресинаптической мембраны представлены в выбранные моменты времени.

Теоретическая оценка динамики изменения концентрации глутамата в синаптической щели позволяет сделать вывод о том, что существует некоторый период повышения и падения содержания данного нейромедиатора, причем этот процесс имеет ограниченные рамки по времени. Для последующего моделирования необходимо получить усредненные величины концентрации глутамата на пресинаптической мембране $\partial\Omega_{syn_cleft}^{pre}$ для того, чтобы использовать их в качестве граничного условия (5.9) в модели изолированного участка паренхимы (Рисунок 100). Необходимо отметить, что в силу различных геометрических размеров синапсов временные зависимости содержания глутамата будут иметь различные численные характеристики при качественном сходстве вида кривых.

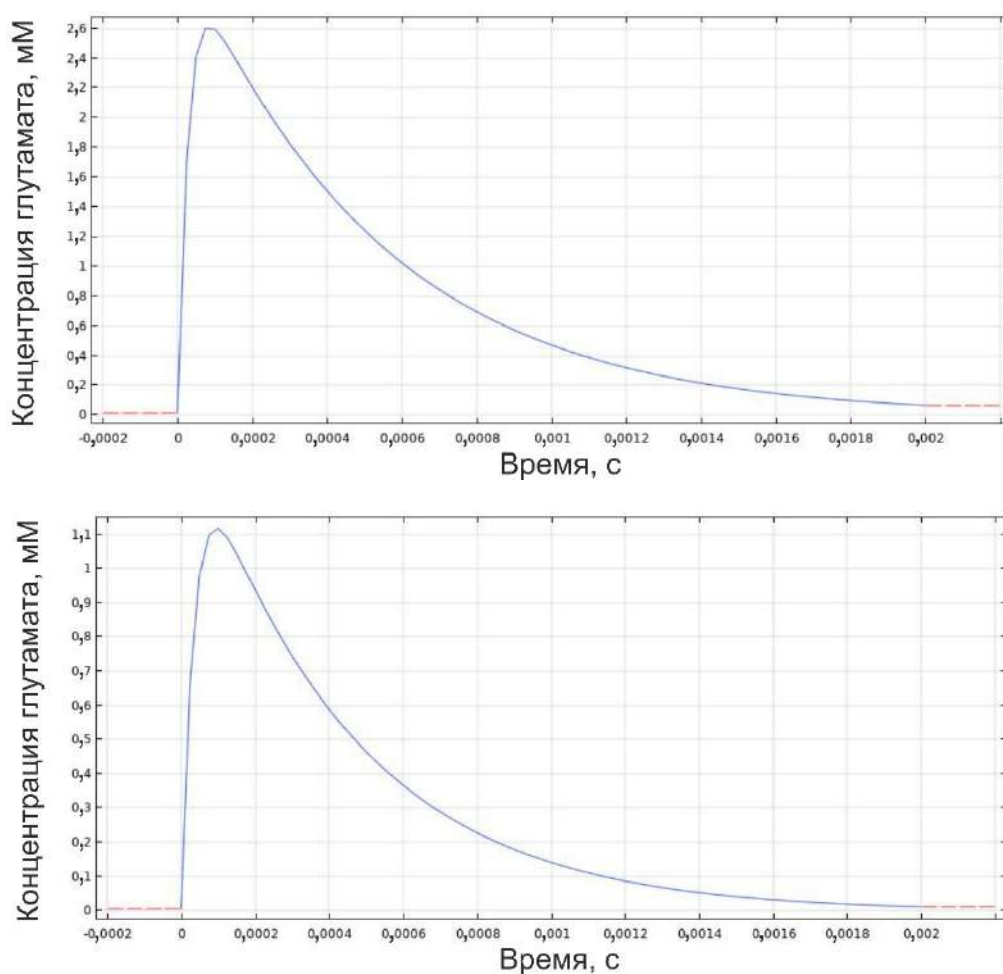


Рисунок 100. Временные зависимости среднего содержания глутамат на пресинаптической мембране в модели геометрического синапса при условии выброса из единичной везикулы в центральном положении для случая синапса (по Таблице 10) **Тип II** (верхний график) и **Тип III** (нижний график). В обоих случаях $N=15$ нм.

Используя подобные временные зависимости, можно перейти к постановке краевой задачи (5.3) с совокупностью начальных и граничных условий для выбранного случая биологического объекта. В рассматриваемом примере, применяя уже упомянутый выше алгоритм последовательного анализа градиентов в фантоме, представленный на Рисунке 79, необходимо сформулировать две краевые задачи. Первая описывает формирование градиента концентрации глутамата в фантоме. Вторая – формирование пространственно-временного распределения содержания гидроперекиси, зависящее от полученного ранее градиента нейромедиатора.

Распределение концентрации глутамата будет формироваться во всех доменах рассматриваемого фантома. Четко описанная и сформулированная геометрическая структурированность объекта позволяет решать задачи последовательно: сначала для домена Ω_{ISF} , а затем для доменов Ω_{neuron}^I , Ω_{neuron}^{II} , $\Omega_{astrocyte}^i$. В детализированной постановке задачи необходимо сформулировать зависимость влияния содержания нейромедиатора в доменах нейронов и астроцитов на процесс формирования перекиси в доменах $\Omega_{mitochondrion}^i$. В то же время при теоретическом анализе влияния относительной геометрической позиции доменов $\Omega_{mitochondrion}^i$ и $\Omega_{synapse}^i$ на переход между состояниями митохондрий можно воспользоваться упрощенной постановкой задачи, при которой распределение $X_{Glu}(\vec{r}, t)$ анализируется только в Ω_{ISF} .

Для теоретического описания градиента глутамата в домене интерстициальной жидкости воспользуемся краевой задачей (5.3) с совокупностью граничных и начальных условий. С учетом сложной геометрии границы домена условия распределяются следующим образом:

$$\partial\Omega_{ISF}^{out-in} - (5.11)$$

$$\partial\Omega_{ISF}^{out-out} - (5.12) \quad (6.21)$$

$$\partial\Omega_{ISF}^{in_synapse} - \left. X_{Glu}(\vec{r}, t) \right|_{\vec{r} \in \partial\Omega_{ISF}^{synapse}} = \begin{cases} X_{Glu}^{spike1}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_{synapse}^{Small} \\ X_{Glu}^{spike2}(t), \vec{r} \in \partial\Omega_{synapse}^{Large} \end{cases}$$

$$\partial\Omega_{ISF}^{in_neuron/astrocyte} - \quad (6.20)$$

В предложенной постановке задачи по Н/Н классификации модель относится к типу I.2.1. Детализация условия для области границы $\partial\Omega_{ISF}^{in_synapse}$ осуществляется на основе ранее полученных функций в модели геометрического синапса, представленных на Рисунке 100 и имеет вид:

$$\left. X_{Glu}(\vec{r}, t) \right|_{\vec{r} \in \partial\Omega_{ISF}^{synapse}} = \begin{cases} X_{Glu}^{spike1}(t) + (1 - \delta_{t_{next}, 0}) \cdot X_{Glu}^{spike1}(t - t_{next}), \vec{r} \in \partial\Omega_{synapse}^{Small} \\ X_{Glu}^{spike2}(t) + (1 - \delta_{t_{next}, 0}) \cdot X_{Glu}^{spike2}(t - t_{next}), \vec{r} \in \partial\Omega_{synapse}^{Large} \end{cases} \quad (6.22)$$

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.

Результаты численного решения краевой задачи (5.3) с учетом условий (6.20-22), а также с использованием поля скоростей в Ω_{ISF} , полученного в Разделе 4.2 (Рисунок 47) представлены на Рисунке 101.

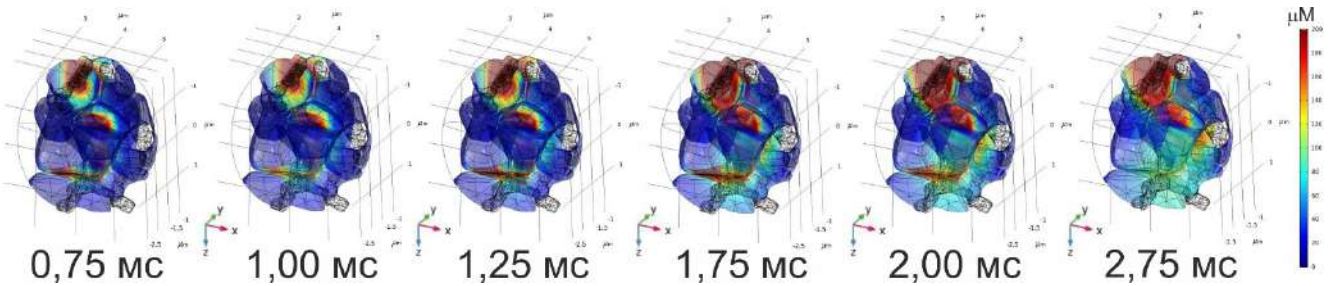


Рисунок 101. Временная динамика изменения концентрации глутамата в домене Ω_{ISF} при условии быстрого выброса нейромедиатора. Представленные паттерны соответствуют значениям концентрации на границе домена $\partial\Omega_{ISF}$ в фиксированные моменты времени.

Характерной особенностью формирующихся градиентов глутамата является их ярко выраженная пространственно-временная динамика с первичной локализацией повышенной концентрации в области синапсов, сопровождающаяся снижением

амплитуды эффекта. Фактически происходит постепенное «размывание» областей с высоким содержанием нейромедиатора вблизи синаптических контактов за счет конвекции и диффузии с последующим падением значений концентрации в приближении к исходным уровням. Данный эффект наглядно демонстрируется временной динамикой средних значений концентрации глутамата в домене, представленной на Рисунке 102.

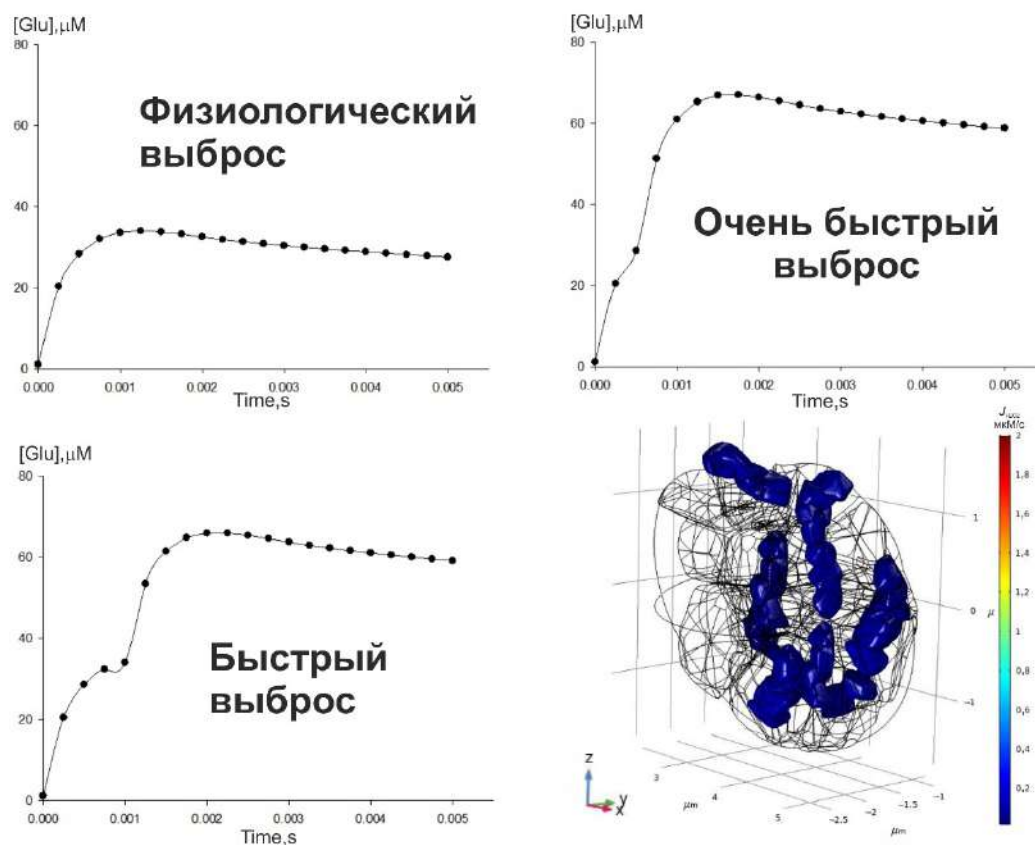


Рисунок 102. Временная динамика изменения средних значений концентрации глутамата в домене Ω_{ISF} при различных условиях выброса нейромедиатора. В условиях физиологического выброса предполагается $t_{next} = 0$, что в свою очередь по выражению (6.22) приводит к однократному выделению нейромедиатора в синаптические контакты. Справа внизу приведен пример доменов митохондрий $\Omega_{mitochondrion}^k$ с физиологическим уровнем продукции H_2O_2 .

Теоретический анализ влияния пространственных распределений концентрации одного метаболита на формирование градиентов другого в соответствии с алгоритмом Рисунка 79 необходимо проводить либо базируются на сформулированных зависимостях параметров или переменных от величин самих градиентов, либо на основании сопоставления выделенных метрик с пороговыми значениями. В рассматриваемом примере используется метрика среднего значения

переменной. При упрощенной постановке задачи предполагается, что на поверхности доменов $\Omega_{neuron}^{I/II}$ существуют локальные области, среднее значение концентрации глутамата на которых оказывает влияние на функцию производства перекиси в митохондриях:

$$\begin{aligned} \forall \Omega_{mitochondrion}^k \subset \Omega_{neuron}^i \exists \delta \left(\Omega_{mitochondrion}^k \right) > 0 : \vec{r} \in \partial \omega_{neuron}^{ik} \Rightarrow \left(\max \left\| \vec{r}_{\partial \omega_{neuron}^{ik}} - \vec{r}_{\partial \Omega_{mitochondrion}^k} \right\| < \delta \right) \\ \forall \partial \omega_{neuron}^{ik} \subset \partial \Omega_{neuron}^i \exists X_{Glu}^{th} : \left\langle X_{Glu}(\vec{r}, t) \right\rangle_{\vec{r} \in \partial \omega_{neuron}^{ik}} \geq X_{Glu}^{th} \Rightarrow R_k(\vec{r}, t) = J_{H_2O_2}^{INDUCED}, \vec{r} \in \Omega_{mitochondrion}^k \end{aligned} \quad (6.23)$$

Физический смысл выражения (6.23) заключается в том, что в тот момент, когда значение выбранной метрики равняется или превышает выбранное пороговое значение – слагаемое в мастер-уравнении задачи (5.3) изменяется от $J_{H_2O_2}^{NORMAL}$ до $J_{H_2O_2}^{INDUCED}$. При этом в случае падения анализируемого значения ниже порогового 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.

Для моделирования градиента перекиси в фантоме необходимо решать краевую задачу (5.3) с совокупностью граничных условий (5.9-12), начальными условиями и анализом состояния метрики на выбранных поверхностях (6.23). С учетом особенностей формирования перекиси данная постановка задачи примет вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X_{H_2O_2}(\vec{r}, t)}{\partial t} &= \nabla \left(D_{H_2O_2} \nabla X_{H_2O_2}(\vec{r}, t) \right) - \vec{u} \nabla X_{H_2O_2}(\vec{r}, t) + \sum_i \delta_{i,k} R_k(\vec{r}, t), \vec{r} \in \Omega \\ X_{H_2O_2}(\vec{r}, t) \Big|_{t=t_0} &= \begin{cases} \alpha_{ISF} \cdot X_{H_2O_2}^0, \vec{r} \in \Omega_{ISF} \\ \alpha_{mit} \cdot X_{H_2O_2}^0, \vec{r} \in \Omega_{mitochondrion} \\ \alpha_{cell} \cdot X_{H_2O_2}^0, \vec{r} \in \Omega_{astrocyte}^i \wedge \Omega_{neuron}^{I/II} \end{cases} ; \\ X_{H_2O_2}(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial \Omega_{astrocyte} \wedge \partial \Omega_{neuron}} &= \alpha_{cell} \cdot X_{H_2O_2}^0 \\ R_k(\vec{r}, t) &= \begin{cases} J_{H_2O_2}^{NORMAL}, \vec{r} \in \Omega_{mitochondrion}^k \wedge \left(X_{Glu}(\vec{r}, t) < X_{Glu}^{thr}, \vec{r} \in \partial \Omega_{ISF}^k \right) \\ J_{H_2O_2}^{INDUCED}, \vec{r} \in \Omega_{mitochondrion}^k \wedge \left(X_{Glu}(\vec{r}, t) \geq X_{Glu}^{thr}, \vec{r} \in \partial \Omega_{ISF}^k \right) \\ 0, \vec{r} \notin \Omega_{mitochondrion}^k \end{cases} \\ \vec{n} \cdot \left(\vec{J}(\vec{r}, t) + \vec{u} \cdot X_{H_2O_2}(\vec{r}, t) \right) \Big|_{\vec{r} \in \partial \Omega_{ISF}^{in}} &= \vec{n} \cdot \vec{u} \cdot \alpha_{cell} \cdot X_{H_2O_2}^0 ; \\ \vec{n} \cdot \vec{J}(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial \Omega_{ISF}^{out}} &= 0 ; \end{aligned} \quad (6.24)$$

Значения параметров, используемых при решении задачи (6.24) представлены в Таблице 30.

Таблица 30. Физические параметры, используемые при моделировании конвекционной реакции-диффузии перекиси в изолированном участке паренхимы мозга.

Обозначение	Физический параметр	Величина	Литература и комментарии
$D_{H_2O_2}$	Коэффициент диффузии перекиси	$1,83 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$	[413]
$X_{H_2O_2}^0$	Начальное содержание перекиси ¹	10 нМ	[390]
α_{ISF}	Коэффициент	0,3	Оценочное значение
α_{mit}	Коэффициент	1,0	[390]
α_{cell}	Коэффициент	0,5	[410]

¹данное значение используется также в качестве базового значения в задаче (6.24).

Результаты численного решения задачи (6.24) представлены на Рисунке 103. Легко видеть, что существует существенная неоднородность в распределении перекиси в зависимости от локализации митохондрий относительно доменов синапсов при достаточно быстром падении амплитуды неоднородности во времени.

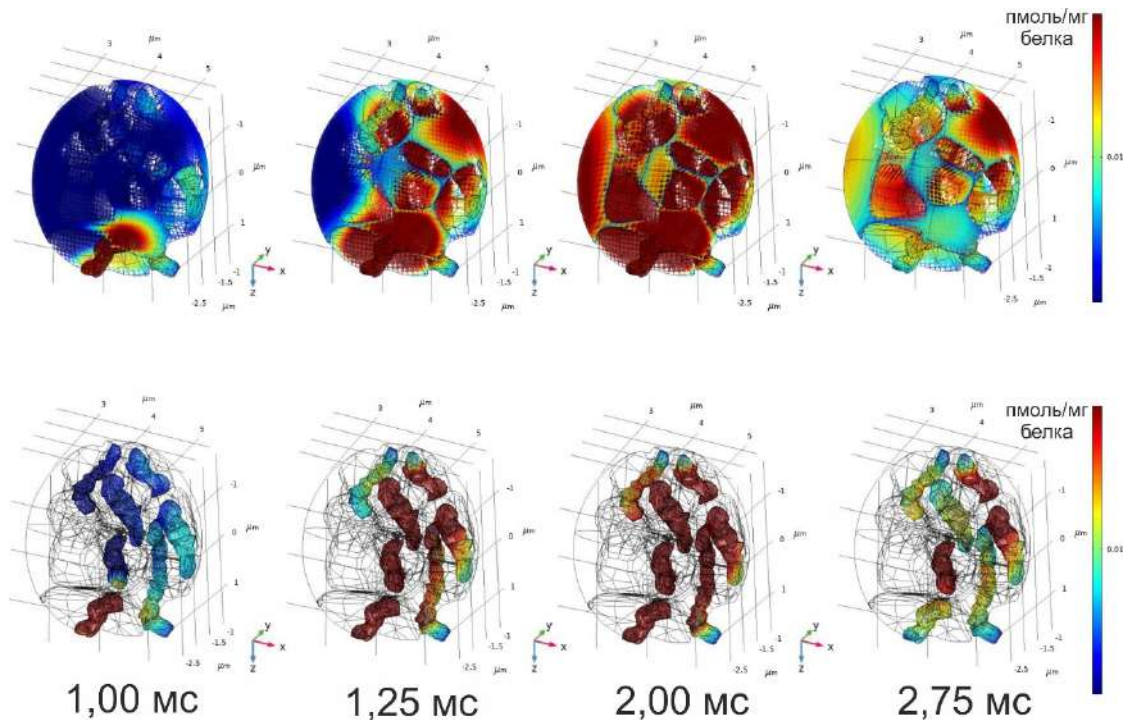


Рисунок 103. Временная динамика изменения концентрации H_2O_2 в нервной ткани (верхняя часть рисунка) и в митохондриях (нижняя часть рисунка) при быстром выбросе глутамата $t_{next} = 1 \text{ мс}$. Представленные паттерны соответствуют указанным моментам времени.

Временная динамика изменения продукции перекиси в доменах $\Omega_{mitochondrion}^k$ показана Рисунке 104. При физиологическом выбросе лишь одна из митохондрий на короткий промежуток времени переходит в сигнальное состояние. При очень быстром и быстром выбросе глутамата наряду с уже отмеченным доменом митохондрии переход в сигнальное состояние осуществляют еще два домена, причем последовательность их перехода и продолжительность состояния зависят от динамики выбросов.

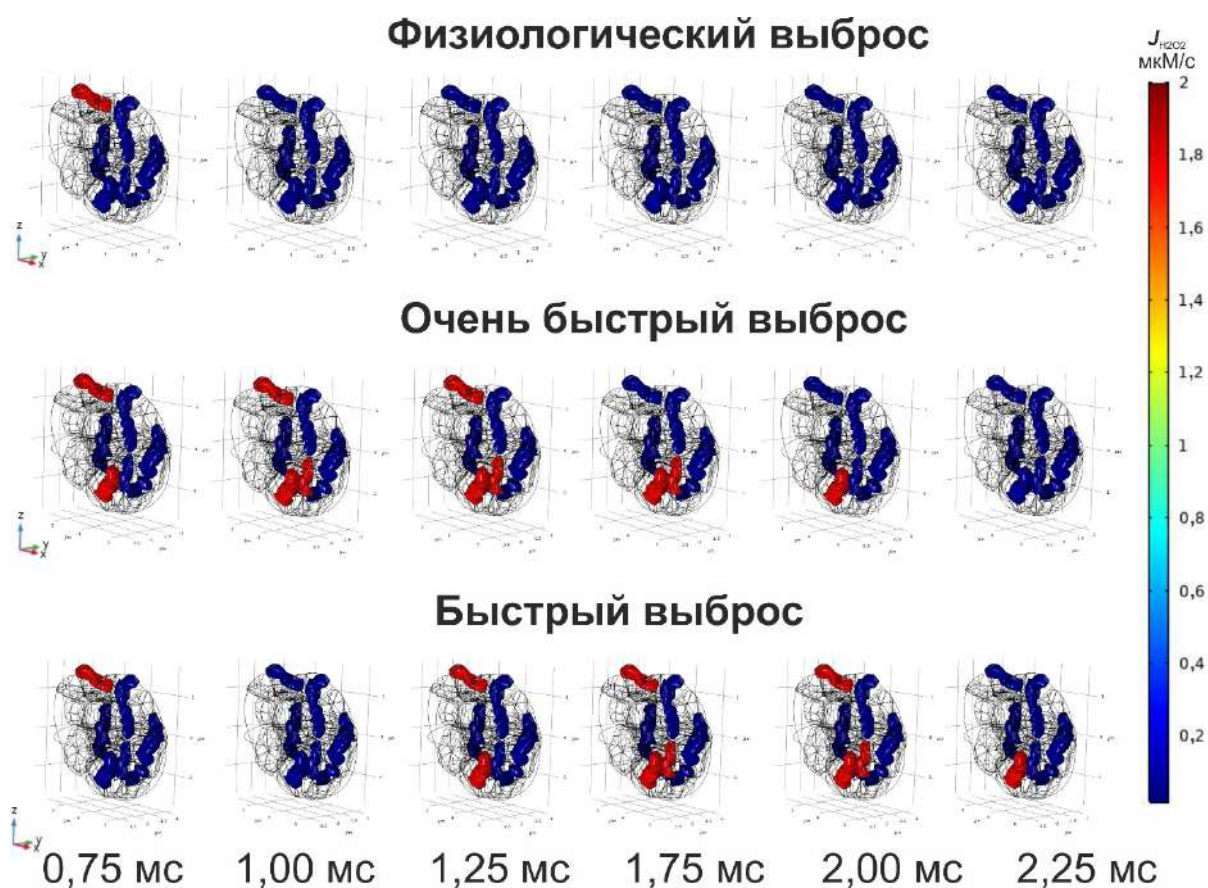


Рисунок 104. Временная динамика изменения продукции концентрации H_2O_2 в доменах митохондрий при различных вариантах выброса глутамата [445].

Результаты моделирования указывают на то, что переходы от сигнального к функциональному состоянию и наоборот в значительной степени будут определяться геометрической архитектурой синаптических контактов и их положения относительно митохондрий в нейронах.

Рассмотренный в данном разделе пример влияния управляющего значения выбранной метрики на формирование градиента и метаболического потока в ряде биологических постановок задач имеет существенное значение. В следующем

разделе будет рассмотрен пример подобной системы для реконструированной области нейрона.

6.8. Теоретический анализ формирования градиентов концентрации АТФ в области варикозного расширения возбуждающего аксона

В ряде случаев диффузия метаболита может быть строго ограничена выделенными биологическими структурами, поскольку их внешние границы оказываются полностью или частично не проницаемы. В подобной ситуации теоретический анализ состояния пространственно-временных распределений концентрации заметно упрощается, поскольку в значительной степени решена проблема выделения (ограничения) фантома как части объекта. Даже для приведенного в предыдущем разделе примера конвекционной реакции-диффузии глутамата формально представленной во всех доменах распределение в астроцитах и нейронах имеет ярко выраженную особенность, обусловленную работой глутамат-глутаминного цикла [451-453]. Наряду с подобными метаболитами существуют также химические соединения, которые диффундируют внутри лишь одного изолированного домена. К подобным соединениям можно отнести АТФ (диффузия внутри домена, соответствующего отдельной клетке), НАД/НАД·Н и сукцинат (распределение в домене, соответствующем матриксу митохондрий). В приведенных примерах диффузия в домене оказывается существенным образом зависимой от состояния распределения во вложенном домене.

Так градиент концентрации АТФ в домене клетке зависит от реакции синтеза/гидролиза этого макроэргического соединения во вложенном домене митохондрий. При этом управляющей метрикой данного процесса является величина мембранного потенциала на внутренней митохондриальной мембране, зависящего в свою очередь от соотношения нуклеотидов внутри и снаружи митохондрий [454].

Ранее с помощью метода ДПСИ было показано, что снижение синтеза АТФ значительно уменьшает его уровень в нейроплазме и любое дополнительное

негативное воздействие, в частности токсический эффект психотропных лекарственных препаратов, приведет к невозполнимым потерям в энергетическом обеспечении нейрона и может быть причиной его последующей гибели [455].

Для теоретического анализа пространственно-временных градиентов концентрации АТФ воспользуемся цифровым фантомом варикозного расширения неокортекса мыши представленного на Рисунке 46 с использованием домена митохондрии, показанной на Рисунке 43 и подробно описано в Разделе 3.7. С учетом особенностей и размеров задачи в структуру фантома необходимо внести некоторое дополнения. Подобно тому, как это было уже выше описано в Разделе 6.6, 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 [456-459]. При этом также установлено, что данная структура размещается на боковом верхнем изгибе складки крист [460]. Подобная топологическая ориентация, наряду с известными структурными данными о субъединичном составе АТФ синтазы, позволяет сформировать ее локализацию в домене митохондрии $\Omega_{mitochondrion}$ [461]. Последовательный процесс формирования полнотелых доменов, используемых для модификации фантома представлен на Рисунке 105.

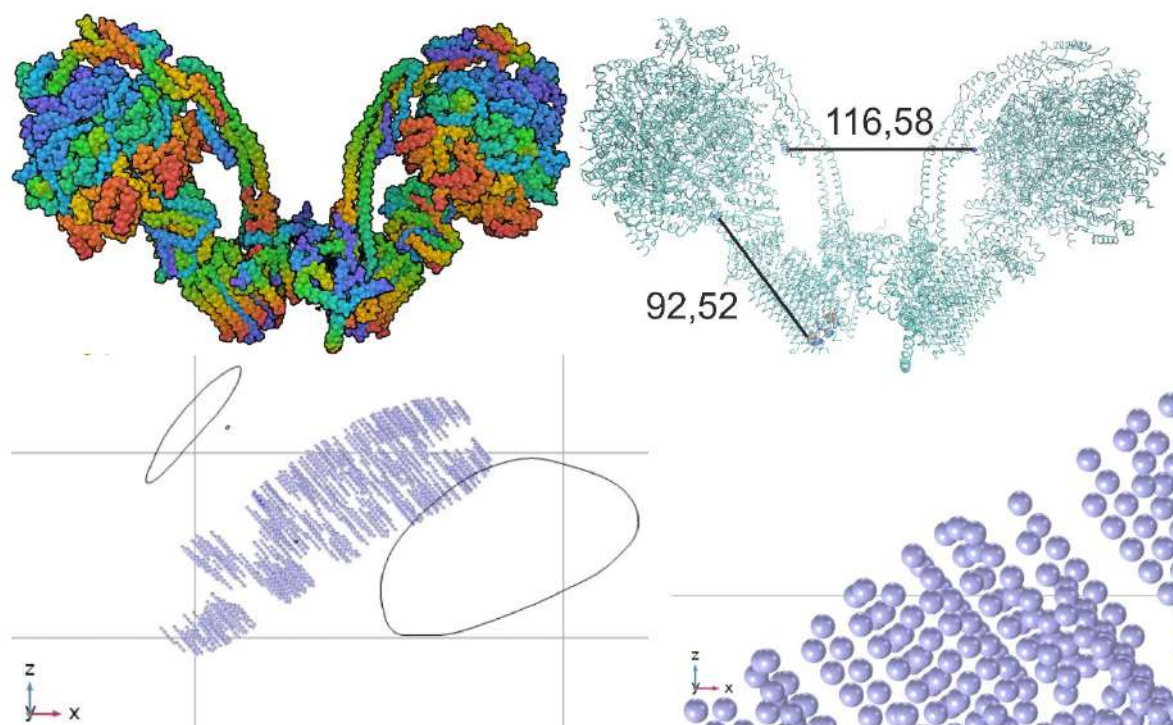


Рисунок 105. Пространственная локализация комплексов АТФ синтаз в домене $\Omega_{mitochondrion}$. Функциональный домен сформирован на основании структурного файла PDB 7AJB (**верхний левый** рисунок). Размеры функциональных частей (Å) представлены на **верхнем правом** рисунке. Сферические аппроксимации фактора F_1 с учетом количества комплексов показаны в общем (**левый нижний** рисунок) и увеличенном (**правый нижний** рисунок) формате.

В дальнейшем также используются полнотелые домены, соответствующие пресинаптическим везикулам с нейромедиаторами (Рисунок 46). После формирования упрощенных форм фактора F_1 в виде сфер и упомянутых уже везикул выполняется Булева операция вычитания, формирующая внутреннюю границу фантома:

$$\begin{aligned}\partial\Omega_{in}^I &= \Omega \setminus \left(\bigcup_i \omega_i^{F_o} \right); \quad \partial\Omega_{in}^{II} = \Omega \setminus \left(\bigcup_j \omega_j^{vesicles} \right); \\ \partial\Omega &= \partial\Omega_{in}^I \cup \partial\Omega_{in}^{II} \cup \partial\Omega_{out};\end{aligned}\tag{6.25}$$

Полученный в окончательном виде фантом соответствует Классу II по Н/Н классификации (II.2.2.). Следует отметить, что расчеты в рассматриваемом примере следует проводить в два этапа фактически разбивая финальный фантом на два «подфантома», каждый из которых сформирован изначальными доменами. Данный методический прием необходим для того, чтобы наиболее полно учитывать условия на границах доменов, формирующих внутренние поверхности. Оба подфантома также будут относиться к Классу II. При этом особенностью подобного разделения является то, что в упрощенном варианте класс моделей изменяется на (II.2.1.). Методический прием разделения на отдельные фантомы, включающие домены для моделирования, необходим для более точного и корректного описания физических процессов, происходящих на поверхности доменов. В самом деле, при описании состояния продукции АТФ ключевую роль играет величина потенциала на внутренней митохондриальной мембране, причем данная переменная будет влиять как непосредственно на синтез нуклеотида [462], так и на активность транслокатора (АДФ/АТФ антипортера) [463]. Поэтому величину данной переменной необходимо учитывать при формировании потоков АТФ и АДФ на границах доменов. Еще одним фактором, определяющим уровни концентрации АТФ является АТФзная

активность плазматической мембраны нейрона и совокупности пресинаптических везикул.

Учитывая сказанное выше, необходимо на следующем этапе, моделирования задать начальные и граничные условия в доменах фантома, а также определить свойства пространства диффузии.

В этом случае границы доменов будут в основном представлять собой различные варианты условия (5.10): в случае мембраны везикул – это поток АТФазной активности за счет работы АТФазы V-типа. В случае поверхности нейрона большая часть поверхности (за исключением 2 областей, где будут задействованы условия (5.9) – это те области, которые экспонированы внутрь нейрона) будет обладать заданным потоком, определяемым активностью АТФ-азы Р-типа. И наконец в областях границы, сформированной с использованием $rd\mathbf{b}$ структур (см. Рисунок 105) поток АТФ будет задаваться работой АТФ синтазы (АТФазы F-типа).

Важной уже упоминавшейся составляющей является активность АДФ/АТФ антипортера (ANT). Данный поток будет существенно регулировать состояние продукции АТФ в матриксе и обеспечивать распределение в теле нейрона. При этом в силу особенности зависимости данного переносчика от концентрации метаболитов и мембранного потенциала практически безальтернативным методом моделирования следует считать разделение фантома на подфантомы с доменами.

Рассмотрим последовательно формирование упомянутых условий на границах фантомов. Наиболее простыми из упомянутых является условия на $\partial\Omega_{out}$. В этом случае в части локальных областей указывается упомянутое условие (5.9) и на остальной области можно задать постоянный поток, соответствующий активности натрий/калиевого насоса, составляющую для моделируемого объема величину $36,8 \times 10^3$ молекул АТФ в секунду [464].

Для описания потока АТФ на поверхности везикулы, как и в случае с моделированием области паренхимы мозга необходимо сформулировать дополнительную модель. Она представляет собой простейший 3D фантом в форме шара. На границе моделируется поток протонов, обусловленный активностью

вакуолярной АТФазы и искомым параметром моделирования является время, за которое разность рН на мембране достигает значения, при котором транспорт прекращается. Это время в дальнейшем используется для задания промежутка спайка. Стехиометрия протонов к молекулам АТФ сильно зависит от ΔpH относительно вакуолярной мембраны, и составляет $2\text{H}^+/\text{АТФ}$ при высоком ΔpH (4 единицы рН) и возрастает до $>4\text{H}^+/\text{АТФ}$ в случае малого или нулевого ΔpH [465]. При стационарном состоянии процесс будет останавливаться при условии достижения средних значений $\text{pH}=5,7$ внутри везикулы с возможностью помпирования около 80 протонов в секунду [466] со стехиометрией $4\text{H}^+/\text{АТФ}$ при такой разности рН [465]. Результаты численного моделирования кинетики закисления единичной везикулы с учетом включения в мембрану всего одного белка V-АТФазы [467] представлены на Рисунке 106.

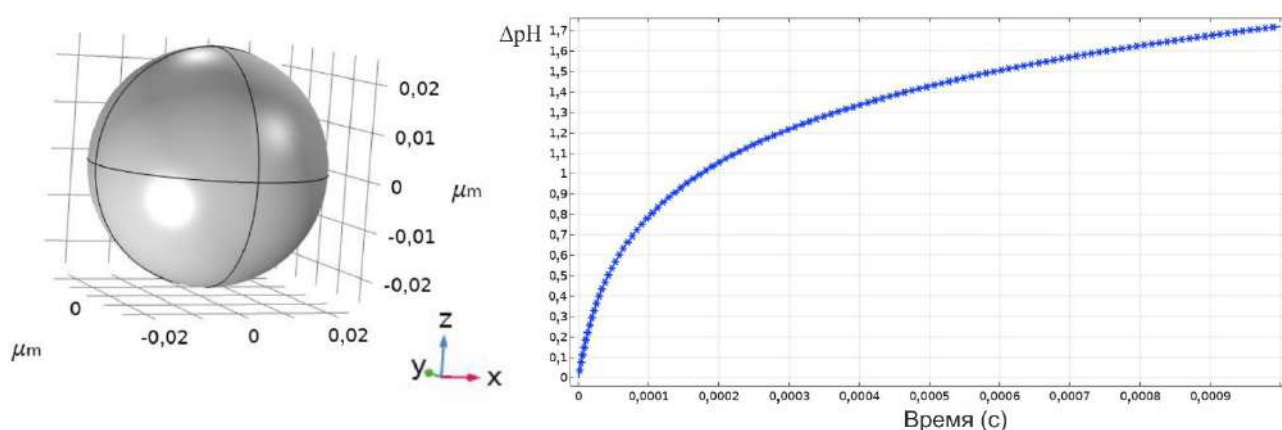


Рисунок 106. Теоретическая оценка кинетика изменения разности рН на мембране везикулы. Сферическая поверхность границы единичной везикулы представлена слева. Справа представлена зависимость изменения рН от времени.

На основании представленной зависимости можно определить время активной работы АТФазы и тем самым задать диапазон для спайковой функции потока по условию (5.10).

Величина потока АТФ синтетазы определяется на основе эмпирической функции, полученной в результате моделирования активностей генераторов работы белкового комплекса, подробно описанных ранее [302, 304, 468].

$$\frac{dN_{ATP}}{dt} = \alpha \cdot \exp\left(-\beta_{ATP} \cdot X_{ATP}^I(\vec{r}, t)\right) \cdot \left(\ln\left(\beta_{ADP} \cdot X_{ADP}^I(\vec{r}, t)\right) + \gamma\right) \quad (6.26)$$

Значение, определяемое выражением (6.26) в дальнейшем, нормируется на число Авогадро и площадь элементарной сферы, соответствующей поверхности, заключающей в себе фактор F_1 (см. Рисунок 105). Величина потока АТФ и АДФ на поверхности внутренней митохондриальной мембраны за счет активности АНТ регулируется как соотношением нуклеотидов с двух сторон границы компартмента, так и значением мембранного потенциала [469-471]. При таких предположениях значение, используемое в условии (5.10), можно определять следующим выражением:

$$J_{ATP/ADP}^{ANT}(\vec{r}, t) = J_0^{ANT} \cdot f\left(\Psi_{IMM} - \frac{2.3RT}{F} \cdot \left(\log\left(\frac{X_{ADP}^{II}(\vec{r}, t)}{X_{ADP}^I(\vec{r}, t)}\right) - \log\left(\frac{X_{ATP}^{II}(\vec{r}, t)}{X_{ATP}^I(\vec{r}, t)}\right)\right)\right) \quad (6.27)$$

где значение J_0^{ANT} будет определять некоторое базовое значение потока, а величина Ψ_{IMM} соответствовать значению электрической составляющей мембранного потенциала на внутренней митохондриальной мембране [472]. Функция в выражении (6.27) является безразмерной и по сути определяет процент активности от базового значения потока, который обеспечивает перенос нуклеотидов при их соотношении относительно рассматриваемой поверхности домена. В общем виде выражение (6.27) определит пространственно-временную неоднородность граничного условия, воздействующую на градиенты концентрации нуклеотидов. При этом влияние геометрического пространственного полиморфизма структуры фантома на формирование потоков еще более наглядно можно увидеть даже при фиксированных $J_{ATP/ADP}^{ANT}(\vec{r}, t)$ в выражении (6.27). Значения физических параметров, используемых для теоретической оценки градиентов АТФ и АДФ представлены в Таблице 31. Теоретический анализ градиентов АТФ (и АДФ), возникающих при решении задачи (5.3), происходит в условии отсутствия конвекционного поля скоростей, обусловленного особенностями биологической постановки задачи. Результаты моделирования динамики пространственно-временных распределений концентрации АТФ представлены на Рисунке 107.

Таблица 31. Физические параметры, используемые при моделировании конвекционной реакции-диффузии АТФ и АДФ в варикозном расширении возбуждающего аксона.

Обозначение	Физический параметр	Величина	Литература и комментарии
$D_{ATP/ADP}$	Коэффициент диффузии АТФ/АДФ ¹	$4,51 \times 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$	[473]
$X_{ATP}^{I/0}$	Начальное содержание АТФ в матриксе	0,5мМ	Оценочное значение
$X_{ADP}^{I/0}$	Начальное содержание АДФ в матриксе	1,3 мМ	Оценочное значение
$X_{ATP}^{II/0}$	Начальное содержание АТФ в нейроплазме	1,5 мМ	Оценочное значение ²
$X_{ADP}^{II/0}$	Начальное содержание АДФ в нейроплазме	0,2 мМ	Оценочное значение
α	Коэффициент	18,64 1/с	Расчетное значение
β_{ATP}	Коэффициент	5519 1/М	Расчетное значение
β_{ADP}	Коэффициент	1 1/мМ	Расчетное значение
γ	Коэффициент	11	Расчетное значение
$S_{\partial\Omega_{out}^I}$	Площадь внутренней митохондриальной мембраны	5,1382 мкм ²	Определяются по фантому
V_0^{ANT}	Активность единичного переносчика	2000 1/мин	[474]
N_{ANT}	Число АТФ/АДФ переносчиков на мембране	20000	Оценка по [472]
J_0^{ANT}	Базовый поток переноса нуклеотидов	$2,1545 \times 10^{-7}$ моль/(м ² ·с)	Расчетная величина ³
$J_0^{P-ATPase}$	Поток на плазматической мембране нейрона	$7,7117 \times 10^{-9}$ моль/(м ² ·с)	[464] ⁴
$J_0^{V-ATPase}$	Поток на единичной везикуле	$4,2627 \times 10^{-9}$ моль/(м ² ·с)	[465, 466]
R_{ATP}^{II}	Величина АТФазной активности нейроплазмы	$4,1653 \times 10^{-5}$ моль/(м ³ ·с)	Оценка по значению объема фантома II и [475]

¹данное значение предполагается одинаковым для АТФ и АДФ. ²Данное значение принимается в качестве также граничного условия (5.9) на поверхности $\partial\Omega_{out_neuron}^{II}$. ³Расчет производится по следующему соотношению $J_0^{ANT} = (N_A \cdot V_0^{ANT}) / (N_A \cdot S_{\partial\Omega_{out}^I})$. ⁴Расчет производится по следующему соотношению $J_0^{P-ATPase} = (J_0^P) / (N_A \cdot S_{(\partial\Omega_{out}^{II} / \partial\Omega_{out_neuron}^{II})})$.

При относительно невысокой амплитуде изменения концентрации можно отметить устойчивое накопление содержания макроэргического нуклеотида в рассматриваемом пространстве диффузии. При этом характерной особенностью является возможность количественной оценки пространственной неоднородности активности АТФ синтаз, обусловленной наличием градиента нуклеотидов. Данная

динамика представлена на Рисунке 108. Наблюдаемое возрастание активности F_0F_1 -АТФ синтаз является следствием постепенного переноса АДФ и убыли АТФ за счет активности ANT, а неоднородность отражает неравномерность содержания субстрата реакции.

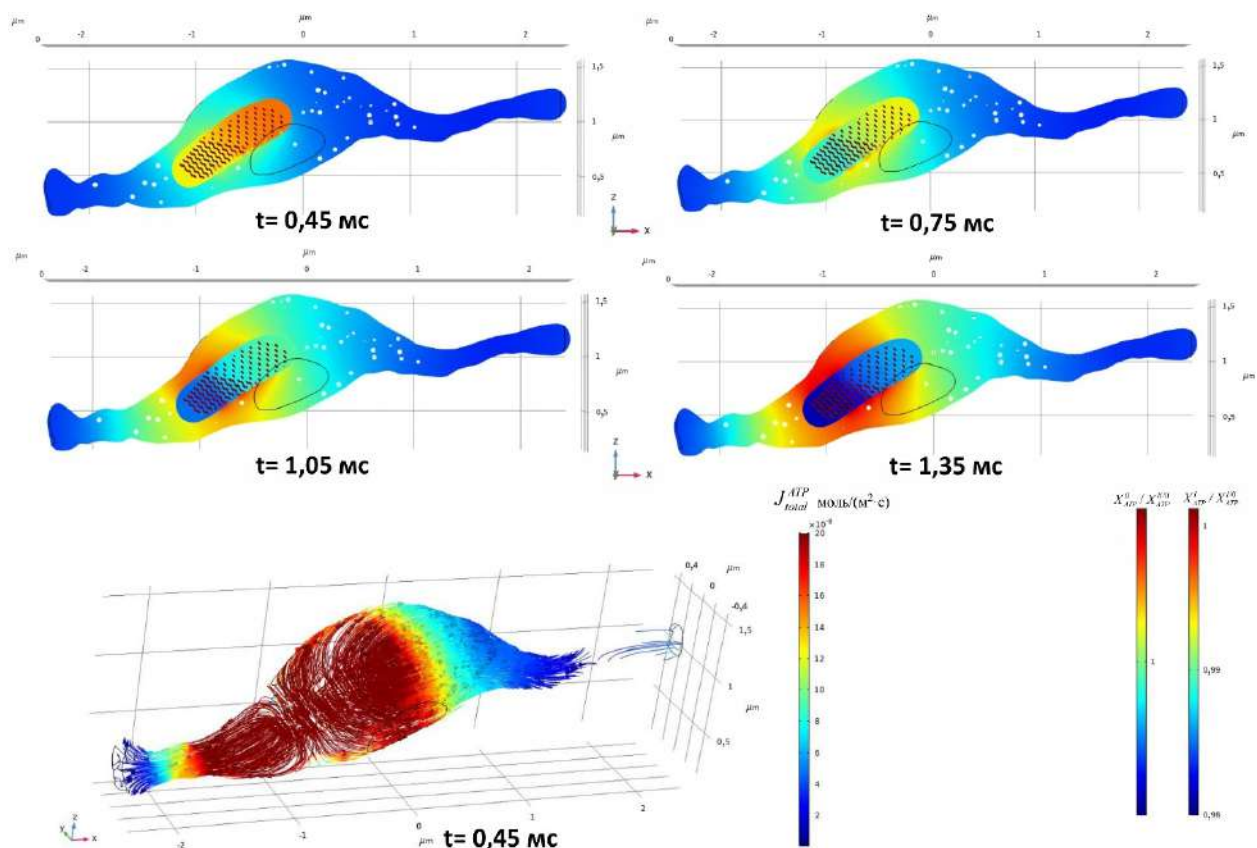


Рисунок 107. Динамика изменения относительной концентрации АТФ в теле общего фантома варикозного расширения возбуждающего аксона. В нижней части представлен паттерн общего потока концентрации АТФ в фиксированный момент времени.

Уже упомянутая сложная геометрия оказывает воздействие и на формирования потоков нуклеотидов вблизи внутренней митохондриальной мембраны. Даже при условии зафиксированной величины потока, формирующего граничное условие (5.10) общий поток на границе домена будет иметь значительную неоднородность, вызванную близким расположением участков поверхностей и относительно невысоким оттоком АТФ внутри пространства диффузии к границам (см Рисунок 109). Результаты моделирования показывают, что содержание АТФ в обычных условиях в высокой степени стабилизировано. Активность вакуолярных АТФаз не вызывает существенного падения содержания нуклеотида, и пространственная

локализация везикул также не оказывает значительного влияния на колебания уровня АТФ даже при синхронном активном транспорте медиаторов.

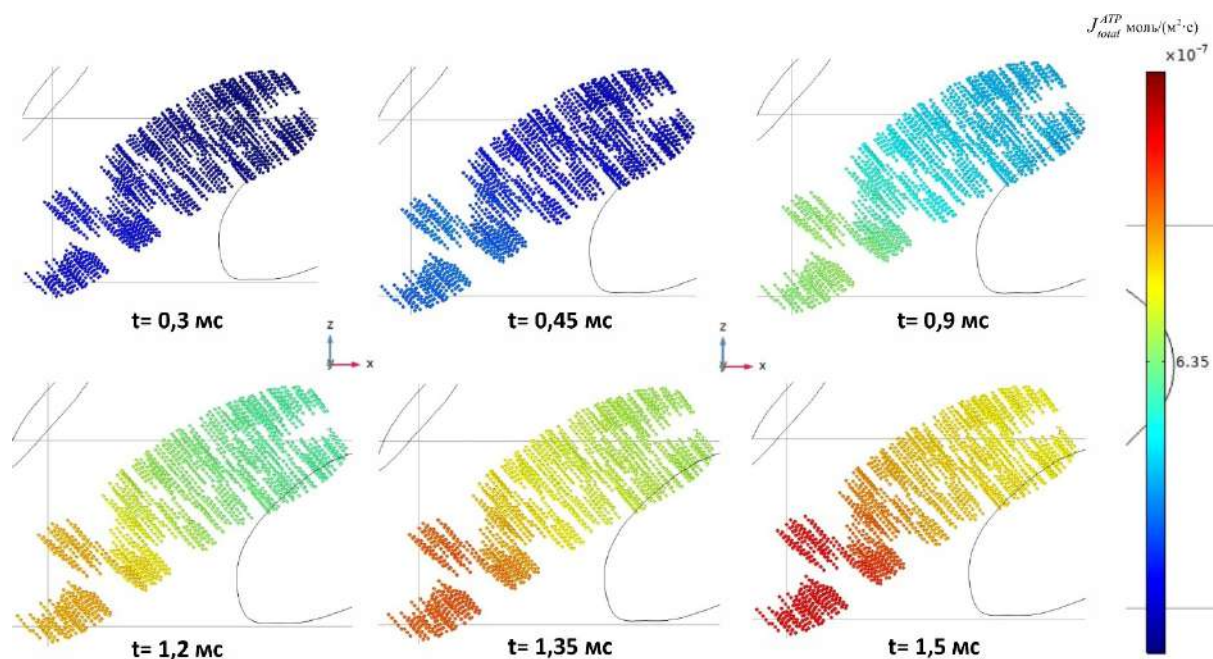


Рисунок 108. Изменение активности АТФ синтаз под влиянием градиента нуклеотидов в матриксе митохондрии.

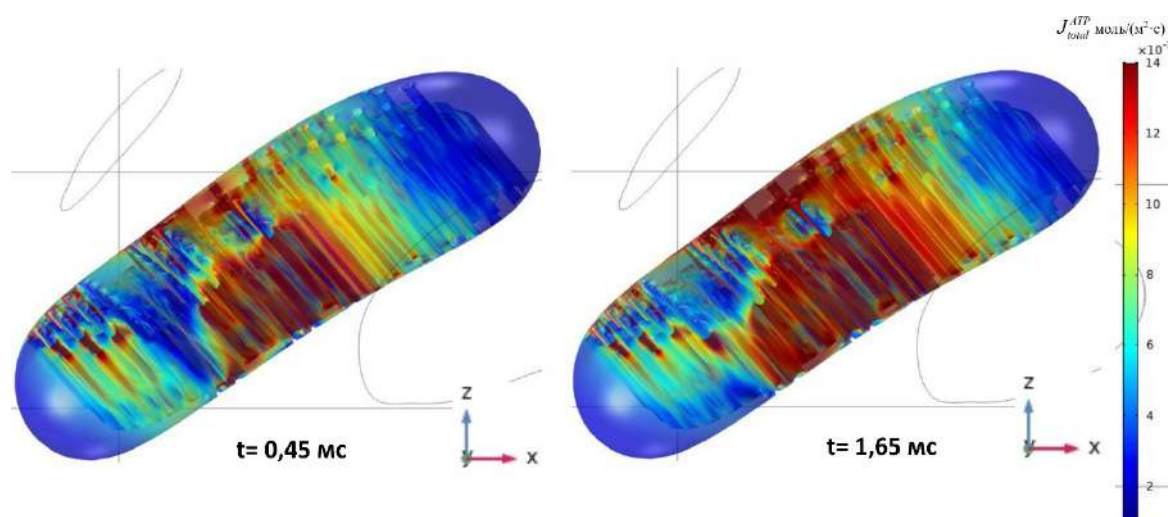


Рисунок 109 Временная динамика пространственной неоднородности общего потока концентрации АТФ вблизи поверхности внутренней митохондриальной мембраны.

Можно также отметить, что при физиологическом балансе нуклеотидов уровень синтеза АТФ не велик и с учетом количественного соотношения АТФ синтаз и АНТ поток синтезированного в матриксе аденозинтрифосфата существенным образом определяется именно активностью антипортера.

Заключение

Результаты проделанной работы позволяют заключить, что для оценки пространственно-временных распределений концентрации метаболитов в биологической системе необходимо использовать обоснованное объединение детализированной геометрической структуры объекта с локализацией в нём физико-химических процессов. Выбор стратегии моделирования процессов реакции-диффузии метаболитов с конвекцией необходимо основывать на предварительном анализе и учете пространственных особенностей предмета исследования. При этом геометрическая структура локальных областей, формирующих барьер для распространения метаболитов в среде, оказывает влияние не только на амплитуду градиентов, но и на отклик системы на внешнее воздействие. В то же время для множества случаев проведения клинической диагностики в условиях ограниченных возможностей детализированной цифровой реконструкции биологического объекта эвристические методы оказываются эффективным инструментом оценки распределения концентрации метаболитов.

При анализе содержания химических соединений следует обращать внимание на то, что пространственная неоднородность физико-химических свойств биологического объекта столь же сильно воздействует на распределение концентрации метаболитов, как и значения заданных начальных и граничных условий.

Благодарности

Автор благодарит сотрудников НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии за проведение совместных работ по теме диссертации.

Оригинальное программное обеспечение для метода диффузионного поля сферических источников написано С.Е. Бороновским. Структура и реализация доменов локальной части кровеносной системы выполнены В.С. Копыловой и С. Е. Бороновским. Геометрическая оцифровка размеров прототипов GlyR и локализация F_0F_1 -АТФ синтазы на основании данных базы PDB выполнена Л.А. Ивонциным. Подбор информации и дизайн геометрического синапса, включающего пресинаптическую везикулу, выполнен О.А. Загубной.

Автор выражает глубокую признательность за многолетнюю совместную работу проф. Л.С. Ягужинскому и сотрудникам НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова за проведения совместных экспериментальных работ по теме диссертации.

Создание цифровых прототипов 3D диаграмм Вороного, а также оцифровка и создание доменов фантомов по экспериментальным изображениям выполнено И. Курочкиным.

Автор также хочет выразить глубокую признательность Е.В. Машковцевой за плодотворные дискуссии по теме работы, а также поблагодарить Д.О. Лазарева за консультации в создании моделей в COMSOL Multiphysics.

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 ньютоновской и неньютоновской 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 уменьшение 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 литературы

1. Turing A. M. The Chemical Basis of Morphogenesis // Philosophical Transactions of the Royal Society B. – 1952. – Т. 237, № 641. – С. 37-72.
2. Математическая биология. Том I. Введение. / Мюррей Д. Д. – М.-Ижевск.: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", 2009.
3. The mathematics of diffusion. / Crank J. – New York: OXFORD University Press Inc., 2005.
4. Математическая биология. Том II. Пространственные модели и их приложения в биомедицине. / Мюррей Д. Д. – М.-Ижевск: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", 2011.
5. Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах. / Ризниченко Г. Ю., Рубин, А.Б. – М.-Ижевск: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", Ижевский институт компьютерных исследований, 2010.
6. Математическое моделирование в биофизике Введение в теоретическую биофизику. / Романовский Ю. М. С. Н. В., Чернавский Д.С.: Москва-Ижевск Институт Компьютерных Исследований, 2004.
7. Справочник по линейным уравнениям математической физики. / Полянин А. Д. – Москва: Физматлит, 2001.
8. Handbook of Exact Solutions to Mathematical Equations. / Polyanin A., 2025.
9. Handbook of Ordinary Differential Equations: Exact Solutions, Methods, and Problems. / Polyanin A., Zaitsev V., 2018.
10. Exact Methods for Nonlinear PDEs. / Polyanin A., 2025. DOI: 10.1201/9781003051329
11. Bani-Yaghoub M. Numerical Simulations of Traveling and Stationary Wave Solutions Arising from Reaction-Diffusion Population Models with Delay and Nonlocality // International Journal of Applied and Computational Mathematics. – 2018. – Т. 4, № 1.
12. Volpert V., Petrovskii S. Reaction-diffusion waves in biology // Physics of Life Reviews. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 267-310.
13. Полежаев А. А. Альтернативные подходы к моделированию упорядоченных пространственных структур // Математическое моделирование. – 1991. – Т. 3, № 3. – С. 62-69.
14. McMurtrey R. J. Analytic models of oxygen and nutrient diffusion, metabolism dynamics, and architecture optimization in three-dimensional tissue constructs with

applications and insights in cerebral organoids // *Tissue Engineering - Part C: Methods*. – 2016. – T. 22, № 3. – C. 221-249.

15. Balasubramanian R., Zhang, X. Mechanisms of FGF gradient formation during embryogenesis // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2016. – T. 53. – C. 94.

16. Reingruber J., Holcman, D. Computational and mathematical methods for morphogenetic gradient analysis, boundary formation and axonal targeting // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2014. – T. 35. – C. 189-202.

17. Eldar A., Barkai, N. Interpreting clone-mediated perturbations of morphogen profiles // *Developmental Biology*. – 2005. – T. 278, № 1. – C. 203-207.

18. Babu D., Roy, S. Left-right asymmetry: cilia stir up new surprises in the node // *Open biology*. – 2013. – T. 3, № 5. – C. 130052.

19. Lander A. D., Nie, Q., Wan, F.Y.M. Do morphogen gradients arise by diffusion? // *Developmental Cell*. – 2002. – T. 2, № 6. – C. 785-796.

20. Mizutani C. M., Nie, Q. , Wan, F.Y.M. , Zhang, Y.-T. , Vilmos, P.d , Sousa-Neves, R.d , Bier, E. , Marsh, J.L., Lander, A.D. Formation of the BMP activity gradient in the drosophila embryo // *Developmental Cell*. – 2005. – T. 8, № 6. – C. 915-924.

21. Kirkpatrick J. P., Brizel, D.M., Dewhirst, M.W. A mathematical model of tumor oxygen and glucose mass transport and metabolism with complex reaction kinetics // *Radiation Research*. – 2003. – T. 159, № 3. – C. 336-344.

22. Kirkpatrick J. P., Dewhirst, M.W. Analytic solution to steady-state radial diffusion of a substrate with first-order reaction kinetics in the tissue of a Krogh's cylinder // *Radiation Research*. – 2008. – T. 169, № 3. – C. 350-354.

23. Liapis A. I., Lipscomb, G.G., Crosser, O.K., Tsiroyianni-Liapis, E. A model of oxygen diffusion in absorbing tissue // *Mathematical Modelling*. – 1982. – T. 3, № 1. – C. 83-92.

24. Chaplain M. A. J., Stuart, A.M. A mathematical model for the diffusion of tumour angiogenesis factor into the surrounding host tissue // *Mathematical Medicine and Biology*. – 1991. – T. 8, № 3. – C. 191-220.

25. Zifarelli G., Soliani, P., Pusch, M. Buffered diffusion around a spherical proton pumping cell: A theoretical analysis // *Biophysical Journal*. – 2008. – T. 94, № 1. – C. 53-62.

26. Alkorta I., Elguero, J. Theoretical models of directional proton molecular transport // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2006. – T. 4, № 16. – C. 3096-3101.

27. Knyazev D., Silverstein T., Brescia S., Maznichenko A., Pohl P. A New Theory about Interfacial Proton Diffusion Revisited: The Commonly Accepted Laws of Electrostatics and Diffusion Prevail // *Biomolecules*. – 2023. – T. 13. – C. 1641.

28. Rudiger S. Stochastic models of intracellular calcium signals // *Physics Reports*. – 2014. – Т. 534, № 2. – С. 39-87.
29. Nakatani K., Chen, C. , Koutalos, Y. Calcium diffusion coefficient in rod photoreceptor outer segments // *Biophysical Journal*. – 2002. – Т. 82, № 2. – С. 728-739.
30. Thapaliya P., Pape N., Rose C., Ullah G. Modeling the heterogeneity of sodium and calcium homeostasis between cortical and hippocampal astrocytes and its impact on bioenergetics // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2023. – Т. 17.
31. Regis C., dos Santos Silva I., Guimarães P., Silva E., Barros M. Dual Ionic Transport Using Ca²⁺ and Na²⁺ Signaling for Molecular Communication Systems // *IEEE Access*. – 2023. – Т. PP. – С. 1-1.
32. Matveev V. V. Close agreement between deterministic versus stochastic modeling of first-passage time to vesicle fusion // *Biophysical Journal*. – 2022. – Т. 121, № 23. – С. 4569-4584.
33. Moroni M., Biro, I. , Giugliano, M. , Vijayan, R., Biggin, P.C., Beato, M., Sivilotti, L.G. Chloride ions in the pore of glycine and GABA channels shape the time course and voltage dependence of agonist currents // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Т. 31, № 40. – С. 14095-14106.
34. Fischer M., Zinovik, I., Poulikakos, D. Diffusion and reaction controlled dissolution of oxygen microbubbles in blood // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2009. – Т. 52, № 21-22. – С. 5013-5019.
35. Syamaladevi R. M., Tang, J., Zhong, Q. Water Diffusion from a Bacterial Cell in Low-Moisture Foods // *Journal of Food Science*. – 2016. – Т. 81, № 9. – С. R2129-R2134.
36. Martirosyan N. L., Rutter, E.M. , Ramey, W.L. , Kostelich, E.J. , Kuang, Y. , Preul, M.C. Mathematically modeling the biological properties of gliomas: A review // *Mathematical Biosciences and Engineering*. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 879-905.
37. Stein A. M., Demuth, T., Mobley, D., Berens, M., Sander, L.M. A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment // *Biophysical Journal*. – 2007. – Т. 92, № 1. – С. 356-365.
38. Лобанов А. И., Пашков, Р.А., Петров, И.Б., Полежаев, А.А. Формирование пространственных структур хемотактильными бактериями *Escherichia coli* // *Математическое моделирование*. – 2002. – Т. 14, № 10. – С. 17-26.
39. Bulychev A. A., Polezhaev, A.A., Zykov, S.V., Pljusnina, T.Yu., Riznichenko, G.Yu., Rubin, A.B., Janto, W., Zykov, V.S., Muller, S.C. Light-triggered pH banding profile in *Chara* cells revealed with a scanning pH microprobe and its relation to self-organization phenomena // *Journal of Theoretical Biology*. – 2001. – Т. 212, № 3. – С. 275-294.
40. Maex R. On the Nernst-Planck equation // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 73-91.

41. Liu L., Cheng Q. Mass transfer characteristic research on electrodialysis for desalination and regeneration of solution: A comprehensive review // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. – 2020. – T. 134.
42. Jasielec J. J. Electrodiffusion Phenomena in Neuroscience and the Nernst–Planck–Poisson Equations // *Electrochem.* – 2021. – T. 2, № 2. – C. 197-215.
43. Borys P. On the biophysics of cathodal galvanotaxis in rat prostate cancer cells: Poisson-Nernst-Planck equation approach // *European Biophysics Journal*. – 2012. – T. 41, № 6. – C. 527-534.
44. Chen Y., Baygents J. C., Gervasio D., Farrell J. Factors Affecting Hydroxide Ion Concentrations in Bipolar Membranes // *Journal of Membrane Science and Research*. – 2021. – T. 7, № 4. – C. 273-279.
45. Cartailier J., Schuss Z., Holcman D. Analysis of the Poisson–Nernst–Planck equation in a ball for modeling the Voltage–Current relation in neurobiological microdomains // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. – 2017. – T. 339. – C. 39-48.
46. Lu B., Zhou Y. C. Poisson-Nernst-Planck equations for simulating biomolecular diffusion-reaction processes II: Size effects on ionic distributions and diffusion-reaction rates // *Biophysical Journal*. – 2011. – T. 100, № 10. – C. 2475-2485.
47. Khan M. S., Shah R. A., Ali A., Khan A. Parametric investigation of the Nernst–Planck model and Maxwell’s equations for a viscous fluid between squeezing plates // *Boundary Value Problems*. – 2019. – T. 2019, № 1.
48. Jæger K. H., Tveito A. Electrodiffusion dynamics in the cardiomyocyte dyad at nano-scale resolution using the Poisson-Nernst-Planck (PNP) equations // *PLOS Computational Biology*. – 2025. – T. 21, № 6 June.
49. Li Y. Differential behaviors of calcium-induced calcium release in one dimensional dendrite by Nernst–Planck equation, cable model and pure diffusion model // *Cognitive Neurodynamics*. – 2024. – T. 18, № 3. – C. 1285-1305.
50. Kovalenko S., Kirillova E., Chekanov V., Uzdenova A., Urtenov M. Analytical Solutions and Computer Modeling of a Boundary Value Problem for a Nonstationary System of Nernst–Planck–Poisson Equations in a Diffusion Layer // *Mathematics*. – 2024. – T. 12, № 24.
51. Kirillova E., Chubyr N., Nazarov R., Kovalenko A., Urtenov M. Investigation of the Boundary Value Problem for an Extended System of Stationary Nernst–Planck–Poisson Equations in the Diffusion Layer // *Mathematics*. – 2025. – T. 13, № 8.
52. Uzdenova A. Time-Dependent Two-Dimensional Model of Overlimiting Mass Transfer in Electromembrane Systems Based on the Nernst–Planck, Displacement Current and Navier–Stokes Equations // *Computation*. – 2023. – T. 11, № 10.

53. Shakeel M., Matthews P. C., Graham R. S., Waters S. L. A continuum model of cell proliferation and nutrient transport in a perfusion bioreactor // *Mathematical Medicine and Biology*. – 2013. – T. 30, № 1. – C. 21-44.
54. Callaway Z., Wang R., Li Y. Modeling of the binding kinetics of bacteria with magnetic nanoparticles in bioreaction and magnetic separation processes Conference Paper – 2016. – DOI: 10.13031/aim.20162459905.
55. Piemonte V., Di Paola L., Cerbelli S., Rainer A., Prisciandaro M. Transport regimes in microfluidic bioreactors: Hepatocyte culture as a case study // *Chemical Engineering Transactions*. – 2016. – T. 49. – C. 97-102.
56. Osiecki M. J., McElwain S. D. L., Lott W. B. Modelling mesenchymal stromal cell growth in a packed bed bioreactor with a gas permeable wall // *PLoS ONE*. – 2018. – T. 13, № 8.
57. Shakeel M. 2-D coupled computational model of biological cell proliferation and nutrient delivery in a perfusion bioreactor // *Mathematical Biosciences*. – 2013. – T. 242, № 1. – C. 86-94.
58. Sedaghatkish A., Rezaeian M., Heydari H., Ranjbar A. M., Soltani M. Acoustic streaming and thermosensitive liposomes for drug delivery into hepatocellular carcinoma tumor adjacent to major hepatic veins; an acoustics–thermal–fluid–mass transport coupling model // *International Journal of Thermal Sciences*. – 2020. – T. 158.
59. Kashkooli F. M., Rezaeian, M., Soltani, M. Drug delivery through nanoparticles in solid tumors: a mechanistic understanding // *Nanomedicine*. – 2022. <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0126>.
60. Rezaeian M., Soltani M., Karimvand A. N., Raahemifar K. Mathematical Modeling of Targeted Drug Delivery Using Magnetic Nanoparticles during Intraperitoneal Chemotherapy // *Pharmaceutics*. – 2022. – T. 14, № 2.
61. Stojanović I., Baumgartner W., Van Der Velden T. J. G., Terstappen L. W. M. M., Schasfoort R. B. M. Modeling single cell antibody excretion on a biosensor // *Analytical Biochemistry*. – 2016. – T. 504. – C. 1-3.
62. Yoetz-Kopelman T., Pandey R., Freeman A., Shacham-Diamand Y. Modeling of suspended vs. immobilized whole-cell amperometric biosensors // *Sensors and Actuators, B: Chemical*. – 2017. – T. 238. – C. 1248-1257.
63. Cherubini C., Gizzi A., Bertolaso M., Tambone V., Filippi S. A bistable field model of cancer dynamics // *Communications in Computational Physics*. – 2012. – T. 11, № 1. – C. 1-18.
64. Rezaeian M., Sedaghatkish A., Soltani M. Numerical modeling of high-intensity focused ultrasound-mediated intraperitoneal delivery of thermosensitive liposomal

doxorubicin for cancer chemotherapy // *Drug Delivery*. – 2019. – T. 26, № 1. – C. 898-917.

65. Khorram A., Vahidi B., Ahmadian B. Computational analysis of adhesion between a cancer cell and a white blood cell in a bifurcated microvessel // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2020. – T. 186.

66. Buchwald P. A local glucose-and oxygen concentration-based insulin secretion model for pancreatic islets // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2011. – T. 8, № 1. – C. art. no. 20.

67. Buchwald P. FEM-based oxygen consumption and cell viability models for avascular pancreatic islets // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2009. – T. 6, № 1. – C. art. no. 5.

68. Buchwald P., Tamayo-Garcia A., Manzoli V., Tomei A. A., Stabler C. L. Glucose-stimulated insulin release: Parallel perfusion studies of free and hydrogel encapsulated human pancreatic islets // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2018. – T. 115, № 1. – C. 232-245.

69. Nava M. M., Fedele, R., Raimondi, M.T. Computational prediction of strain-dependent diffusion of transcription factors through the cell nucleus // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. – 2016. – T. 15, № 4. – C. 983.-993.

70. Ovsianikov A., Viertl, J. , Chichkov, B. , Oubaha, M., MacCraith, Sakellari, I. , Giakoumaki, A. , Gray, D., Vamvakaki, M., Farsari, M., Fotakis, C. Ultra-low shrinkage hybrid photosensitive material for two-photon polymerization microfabrication // *ACS Nano*. – 2008. – T. 2, № 11. – C. 2257-2262.

71. Klepach D., Zohdi, T.I. Strain assisted diffusion: Modeling and simulation of deformation-dependent diffusion in composite media // *Composites Part B: Engineering*. – 2014. – T. 56. – C. 413-423.

72. Selivanov V. A., Krause, S., Roca, J. , Cascante, M. Modeling of spatial metabolite distributions in the cardiac sarcomere // *Biophysical Journal*. – 2007. – T. 92, № 10. – C. 3492-3500.

73. Alekseev A. E., Reyes, S., Selivanov, V.A. , Dzeja, P.P. , Terzic, A. Compartmentation of membrane processes and nucleotide dynamics in diffusion-restricted cardiac cell microenvironment // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2012. – T. 52, № 2. – C. 401-409.

74. Alekseev A. E., Guzun, R., Reyes, S., Pison, C., Schlattner, U., Selivanov, V.A., Cascante, M. Restrictions in ATP diffusion within sarcomeres can provoke ATP-depleted zones impairing exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease // *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. – 2016. – T. 1860, № 10. – C. 2269-2278.

75. Guigas G., Weiss M. Sampling the cell with anomalous diffusion - the discovery of slowness // *Biophysical journal*. – 2008. – T. 94, № 1. – C. 90-94.
76. Saxton M. J. A biological interpretation of transient anomalous subdiffusion. I. Qualitative model // *Biophysical Journal*. – 2007. – T. 92, № 4. – C. 1178-1191.
77. Saxton M. J. A biological interpretation of transient anomalous subdiffusion. II. Reaction kinetics // *Biophysical Journal*. – 2008. – T. 94, № 3. – C. 760-771.
78. Metzler R., Klafter, J. The restaurant at the end of the random walk: Recent developments in the description of anomalous transport by fractional dynamics // *Journal of Physics A: Mathematical and General*. – 2004. – T. 37, № 31. – C. R161-R208.
79. Regner B. M., Vucinic, D., Domnisoru, C. , Bartol, T.M., Hetzer, M.W., Tartakovsky, D.M., Sejnowski, T.J. Anomalous diffusion of single particles in cytoplasm // *Biophysical Journal*. – 2013. – T. 104, № 8. – C. 1652-1660.
80. Banks D. S., Fradin, C. Anomalous diffusion of proteins due to molecular crowding // *Biophysical Journal*. – 2005. – T. 89, № 5. – C. 2960-2971.
81. Luby-Phelps K. Cytoarchitecture and physical properties of cytoplasm: Volume, viscosity, diffusion, intracellular surface area // *International Review of Cytology*. – 1999. – T. 192. – C. 189-221.
82. Muramatsu N., Minton, A.P. Tracer diffusion of globular proteins in concentrated protein solutions // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1988. – T. 85, № 9. – C. 2984-2988.
83. Nicholson C. Anomalous diffusion inspires anatomical insights // *Biophysical Journal*. – 2015. – T. 108, № 9. – C. 2091-2093.
84. Nicholson C., Hrabětová S. Brain Extracellular Space: The Final Frontier of Neuroscience // *Biophysical Journal*. – 2017. – T. 113, № 10. – C. 2133-2142.
85. Postnikov E. B., Chechkin A., Sokolov I. M. Brownian yet non-Gaussian diffusion in heterogeneous media: From superstatistics to homogenization // *New Journal of Physics*. – 2020. – T. 22, № 6.
86. Wang B., Kuo J., Bae S. C., Granick S. When Brownian diffusion is not Gaussian // *Nature Materials*. – 2012. – T. 11, № 6. – C. 481-485.
87. Postnikov E. B., Lavrova A. I., Postnov D. E. Transport in the Brain Extracellular Space: Diffusion, but Which Kind? // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – T. 23, № 20.
88. Nicholson C., Phillips, J.M. Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum // *The Journal of Physiology*. – 1981. – T. 321, № 1. – C. 225-257.

89. Nicholson C. Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue // *Reports on Progress in Physics*. – 2001. – Т. 64, № 7. – С. 815-884.
90. Hrabec J., Hrabetova, S., Segeth, K. A model of effective diffusion and tortuosity in the extracellular space of the brain // *Biophysical Journal*. – 2004. – Т. 87, № 3. – С. 1606-1617.
91. Stiles J. R., Ford, W.C. , Pattillo, J.M. , Deerinck, T.E. , Ellisman, M.H. , Bartol, T.M. , Sejnowski, T.J. Spatially realistic computational physiology: Past, present and future // *Advances in Parallel Computing*. – 2004. – Т. 13, № C. – С. 685-694.
92. Stiles J. R., Bartol. T. M. Monte Carlo methods for simulating realistic synaptic microphysiology using MCell / Schutter E. D. – Boca Raton, FL.: CRC Press, 2001.
93. Wolak D. J., Thorne, R.G. Diffusion of macromolecules in the brain: Implications for drug delivery // *Molecular Pharmaceutics*. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 1492-1504.
94. Fenstermacher J., Kaye T. Drug "diffusion" within the brain // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1988. – Т. 531. – С. 29-39.
95. Groothuis D. R., Vavra, M.W., Schlageter, K.E. , Kang, E.W.-Y., Itskovich, A.C., Hertzler, S., Allen, C.V., Lipton, H.L. Efflux of drugs and solutes from brain: The interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2007. – Т. 27, № 1. – С. 43-56.
96. Thorne R. G., Nicholson, C. In vivo diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2006. – Т. 103, № 14. – С. 5567-5572.
97. Thorne R. G., Lakkaraju, A., Rodriguez-Boulan, E. , Nicholson, C. In vivo diffusion of lactoferrin in brain extracellular space is regulated by interactions with heparan sulfate // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – Т. 105, № 24. – С. 8416-8421.
98. Моисеенко Д. Н., Кураченко, Ю.А. Воксельные фантомы в задачах медицинской физики // *Медицинская физика*. – 2012. – Т. 55, № 3. – С. 27-34.
99. Моисеенко Д. Н. Воксельный фантом для дозиметрии и радиотерапии. – Москва, 2013. Диссертация на соискание ученой степени кандидат физико-математических наук.
100. Федоренко Д. Г., Кургузов, Ю.И. Моделирование внутренних органов человека в PowerSHAPE // *САПР и графика*. – 2001. – Т. 3.
101. Лойт А. А., Трунин, Е. М. , Пугачева, М. А., Боровикова, О. П. Применение трехмерной компьютерной модели таза для профилактики интраоперационных осложнений // *Вестник СПб. Унив.* – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 94-101.

102. Tsui B. M., Terry J. A., Gullberg G. T. Evaluation of cardiac cone-beam single photon emission computed tomography using observer performance experiments and receiver operating characteristic analysis // *Invest Radiol JT - Investigative radiology*. – 1993. – T. 28, № 12. – C. 1101-1112.
103. Pretorius P. H., Xia W., King M. A., Tsui B. M., Pan T. S., Villegas B. J. Evaluation of right and left ventricular volume and ejection fraction using a mathematical cardiac torso phantom // *J Nucl Med JT - Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. – 1997. – T. 38, № 10. – C. 1528-1535.
104. Li X., Zhang J., Zheng Y. NURBS-based isogeometric analysis of beams and plates using high order shear deformation theory // *Mathematical Problems in Engineering*. – 2013. – T. 2013.
105. Bolognesi C. M., Stancato G. Renaissance vaults: Geometry, nurbs and computational opportunities for reconstruction // *DISEGNARECON*. – 2021. – T. 14, № 26. – C. 5.1-5.10.
106. Gupta V., Jameel A., Verma S. K., Anand S., Anand Y. An Insight on NURBS Based Isogeometric Analysis, Its Current Status and Involvement in Mechanical Applications // *Archives of Computational Methods in Engineering*. – 2023. – T. 30, № 2. – C. 1187-1230.
107. Yoganandan N., Kumaresan S. C., Voo L., Pintar F. A., Larson S. J. Finite element modeling of the C4-C6 cervical spine unit // *Med Eng Phys JT - Medical engineering & physics*. – 1996. – T. 18, № 7. – C. 569-574.
108. Ha S. K. Finite element modeling of multi-level cervical spinal segments (C3-C6) and biomechanical analysis of an elastomer-type prosthetic disc // *Med Eng Phys JT - Medical engineering & physics*. – 2006. – T. 28, № 6. – C. 534-541.
109. Zhang H., Bai J. Nonlinear Finite Element Analysis of C0-C1-C2 Complex under Physiologic Loads. – T. 1 – Shanghai, China, 2005. – C. 6165-6167.
110. Reynolds H. M., Smith N. P., Hunter P. J. Construction of an anatomically accurate geometric model of the forearm and hand musculo-skeletal system. – T. 1 – San Francisco, CA, USA, 2004. – C. 1829-1832.
111. Huang J., Abendschein D., Davila-Roman V. G., Amini A. A. Spatio-temporal tracking of myocardial deformations with a 4-D B-spline model from tagged MRI // *IEEE Trans Med Imaging JT - IEEE transactions on medical imaging*. – 1999. – T. 18, № 10. – C. 957-972.
112. Tustison N. J., Amini A. A. Biventricular myocardial strains via nonrigid registration of anatomical NURBS model [corrected] // *IEEE Trans Med Imaging JT - IEEE transactions on medical imaging*. – 2006. – T. 25, № 1. – C. 94-112.

113. Segars W. P., Lalush D. S., Tsui B. M. W. Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference. – T. 2 – Toronto, Ont., Canada, 1998. – C. 1175-1178.
114. Segars W. P. Development of a new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom; University North Carolina. – Chapel Hill, NC, 2001.
115. Faber T. L., Modersitzki J., Folks R. D., Garcia E. V. Detecting changes in serial myocardial perfusion SPECT: a simulation study // J Nucl Cardiol JT - Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. – 2005. – T. 12, № 3. – C. 302-310.
116. Veress A. I., Segars W. P., Weiss J. A., Tsui B. M., Gullberg G. T. Normal and pathological NCAT image and phantom data based on physiologically realistic left ventricle finite-element models // IEEE Trans Med Imaging JT - IEEE transactions on medical imaging. – 2006. – T. 25, № 12. – C. 1604-1616.
117. Liu J., Nowinski W. L. A hybrid approach to shape-based interpolation of stereotactic atlases of the human brain // Neuroinformatics JT - Neuroinformatics. – 2006. – T. 4, № 2. – C. 177-198.
118. Anastasi G., Cutroneo G., Tomasello F., Lucerna S., Vitetta A., Bramanti P., P D. B., Parenti A., Porzionato A., Macchi V., R D. C. In vivo basal ganglia volumetry through application of NURBS models to MR images // Neuroradiology. – 2006. – T. 48, № 5. – C. 338-345.
119. Segars W. P., Tsui B. M., Frey E. C., Johnson G. A., Berr S. S. Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research // Molecular imaging and biology. – 2004. – T. 6, № 3. – C. 149-159.
120. Ulman V., Svoboda D., Nykter M., Kozubek M., Ruusuvuori P. Virtual cell imaging: A review on simulation methods employed in image cytometry // Cytometry Part A. – 2016. – T. 89, № 12. – C. 1057-1072.
121. Mahmood U., Apte A., Kanan C., Bates D. D. B., Corrias G., Manneli L., Oh J. H., Erdi Y. E., Nguyen J., O'Deas J., Shukla-Dave A. Quality control of radiomic features using 3D-printed CT phantoms // Journal of Medical Imaging. – 2021. – T. 8, № 3.
122. Glick S. J., Ikejimba L. C. Advances in digital and physical anthropomorphic breast phantoms for x-ray imaging // Medical Physics. – 2018. – T. 45, № 10. – C. e870-e885.
123. Verzicco R. Electro-fluid-mechanics of the heart // Journal of Fluid Mechanics. – 2022. – T. 941.
124. Gharleghi R., Dessalles C. A., Lal R., McCraith S., Sarathy K., Jepson N., Otton J., Barakat A. I., Beier S. 3D Printing for Cardiovascular Applications: From End-to-End Processes to Emerging Developments // Annals of Biomedical Engineering. – 2021. – T. 49, № 7. – C. 1598-1618.

125. Abdellah M., Cantero J., Guerrero N., Foni A., Coggan J., Calì C., Agus M., Zisis E., Keller D., Hadwiger M., Magistretti P., Markram H., Schürmann F. Ultraliser: a framework for creating multiscale, high-fidelity and geometrically realistic 3D models for in silico neuroscience // *Briefings in Bioinformatics*. – 2022. – T. 24.
126. Makarov S. N., Noetscher G. M., Yanamadala J., Piazza M. W., Louie S., Prokop A., Nazarian A., Nummenmaa A. Virtual Human Models for Electromagnetic Studies and Their Applications // *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. – 2017. – T. 10. – C. 95-121.
127. Peng Z., Gao N., Wu B., Chen Z., Xu X. G. A Review of Computational Phantoms for Quality Assurance in Radiology and Radiotherapy in the Deep-Learning Era // *Journal of Radiation Protection and Research*. – 2022. – T. 47, № 3. – C. 111-133.
128. Mishchenko Y., Hu T., Spacek J., Mendenhall J., Harris K. M., Chklovskii D. B. Ultrastructural analysis of hippocampal neuropil from the connectomics perspective // *Neuron*. – 2010. – T. 67, № 6. – C. 1009-1020.
129. Mishchenko Y. Automation of 3D reconstruction of neural tissue from large volume of conventional serial section transmission electron micrographs // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2009. – T. 176, № 2. – C. 276-289.
130. Calì C., Agus M., Kare K., Boges D. J., Lehväslaiho H., Hadwiger M., Magistretti P. J. 3D cellular reconstruction of cortical glia and parenchymal morphometric analysis from Serial Block-Face Electron Microscopy of juvenile rat // *Progress in Neurobiology*. – 2019. – T. 183.
131. Kasthuri N., Hayworth K. J., Berger D. R., Schalek R. L., Conchello J. A., Knowles-Barley S., Lee D., Vázquez-Reina A., Kaynig V., Jones T. R., Roberts M., Morgan J. L., Tapia J. C., Seung H. S., Roncal W. G., Vogelstein J. T., Burns R., Sussman D. L., Priebe C. E., Pfister H., Lichtman J. W. Saturated Reconstruction of a Volume of Neocortex // *Cell*. – 2015. – T. 162, № 3. – C. 648-661.
132. Radojević M., Meijering E. Automated Neuron Reconstruction from 3D Fluorescence Microscopy Images Using Sequential Monte Carlo Estimation // *Neuroinformatics*. – 2019. – T. 17, № 3. – C. 423-442.
133. Attili S. M., Silva M. F. M., Nguyen T. V., Ascoli G. A. Cell numbers, distribution, shape, and regional variation throughout the murine hippocampal formation from the adult brain Allen Reference Atlas // *Brain Structure and Function*. – 2019. – T. 224, № 8. – C. 2883-2897.
134. Jiang S., Guan Y., Chen S., Jia X., Ni H., Zhang Y., Han Y., Peng X., Zhou C., Li A., Luo Q., Gong H. Anatomically revealed morphological patterns of pyramidal neurons in layer 5 of the motor cortex // *Scientific Reports*. – 2020. – T. 10, № 1.
135. Perkins G., Renken C., Martone M. E., Young S. J., Ellisman M., Frey T. Electron tomography of neuronal mitochondria: Three-dimensional structure and organization of

cristae and membrane contacts // *Journal of Structural Biology*. – 1997. – T. 119, № 3. – C. 260-272.

136. Faitg J., Lacefield C., Davey T., White K., Laws R., Kosmidis S., Reeve A. K., Kandel E. R., Vincent A. E., Picard M. 3D neuronal mitochondrial morphology in axons, dendrites, and somata of the aging mouse hippocampus // *Cell Reports*. – 2021. – T. 36, № 6.

137. Rusakov D. A., Stewart M. G. Synaptic environment and extrasynaptic glutamate signals: The quest continues // *Neuropharmacology*. – 2021. – T. 195.

138. Andrews S. S., Bray D. Stochastic simulation of chemical reactions with spatial resolution and single molecule detail // *Physical Biology*. – 2004. – T. 1, № 3. – C. 137-151.

139. Andrews S. S., Addy N. J., Brent R., Arkin A. P. Detailed simulations of cell biology with Smoldyn 2.1 // *PLoS Computational Biology*. – 2010. – T. 6, № 3.

140. Andrews S. S. Spatial and stochastic cellular modeling with the smoldyn simulator // *Methods in Molecular Biology*. – 2012. – T. 804. – C. 519-542.

141. Robinson M., Andrews S. S., Erban R. Multiscale reaction-diffusion simulations with Smoldyn // *Bioinformatics*. – 2015. – T. 31, № 14. – C. 2406-2408.

142. Wils S., De Schutter E. STEPS: modeling and simulating complex reaction-diffusion systems with Python // *Frontiers in Neuroinformatics*. – 2009. – T. 3 - 2009.

143. Hepburn I., Chen W., Wils S., De Schutter E. STEPS: efficient simulation of stochastic reaction–diffusion models in realistic morphologies // *BMC Systems Biology*. – 2012. – T. 6, № 1. – C. 36.

144. Anwar H., Roome C. J., Nedeleescu H., Chen W., Kuhn B., De Schutter E. Dendritic diameters affect the spatial variability of intracellular calcium dynamics in computer models // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2014. – T. 8, № JULY.

145. Chen W., De Schutter E. Parallel STEPS: Large Scale Stochastic Spatial Reaction-Diffusion Simulation with High Performance Computers // *Frontiers in Neuroinformatics*. – 2017. – T. 11 - 2017.

146. Johnson G. T., Agmon E., Akamatsu M., Lundberg E., Lyons B., Ouyang W., Quintero-Carmona O. A., Riel-Mehan M., Rafelski S., Horwitz R. Building the next generation of virtual cells to understand cellular biology // *Biophysical Journal*. – 2023. – T. 122, № 18. – C. 3560-3569.

147. Lee C. T., Laughlin J. G., de la Beaumelle N. A., Amaro R. E., McCammon J. A., Ramamoorthi R., Holst M., Rangamani P. 3D mesh processing using GAMer 2 to enable reaction-diffusion simulations in realistic cellular geometries // *PLoS Computational Biology*. – 2020. – T. 16, № 4.

148. Lee C. T., Bell M., Bonilla-Quintana M., Rangamani P. Biophysical Modeling of Synaptic Plasticity // *Annual Review of Biophysics*. – 2024. – T. 53, № 1. – C. 397-426.
149. Qiao L., Getz M., Gross B., Tenner B., Zhang J., Rangamani P. Spatiotemporal orchestration of calcium-cAMP oscillations on AKAP/AC nanodomains is governed by an incoherent feedforward loop // *PLoS Computational Biology*. – 2024. – T. 20, № 10.
150. Mesa M. H., McCabe K. J., Rangamani P. Synaptic cleft geometry modulates NMDAR opening probability by tuning neurotransmitter residence time // *Biophysical Journal*. – 2025. – T. 124, № 7. – C. 1058-1072.
151. Francis E. A., Laughlin J. G., Dokken J. S., Finsberg H. N. T., Lee C. T., Rognes M. E., Rangamani P. Spatial modeling algorithms for reactions and transport in biological cells // *Nature Computational Science*. – 2025. – T. 5, № 1. – C. 76-89.
152. Wheatley D. N. Diffusion, perfusion and the exclusion principles in the structural and functional organization of the living cell: Reappraisal of the properties of the 'ground substance' // *Journal of Experimental Biology*. – 2003. – T. 206, № 12. – C. 1955-1961.
153. Kinsey S. T., Locke, B.R., Dillaman, R.M. Molecules in motion: Influences of diffusion on metabolic structure and function in skeletal muscle // *Journal of Experimental Biology*. – 2011. – T. 214, № 2. – C. 263-274.
154. Belanger M., Allaman, I., Magistretti, P.J. Brain energy metabolism: Focus on Astrocyte-neuron metabolic cooperation // *Cell Metabolism*. – 2011. – T. 14, № 6. – C. 724-738.
155. Aroeira R. I., Sebastiao, A.M., Valente, C.A. GlyT1 and GlyT2 in brain astrocytes: Expression, distribution and function // *Brain Structure and Function*. – 2014. – T. 219, № 3. – C. 817-830.
156. Galban C. J., Maderwald, S., Uffmann, K., de Greiff, A., Ladd, M.E. Diffusive sensitivity to muscle architecture: A magnetic resonance diffusion tensor imaging study of the human calf // *European Journal of Applied Physiology*. – 2004. – T. 93, № 3. – C. 253-262.
157. De Graaf R. A., Van Kranenburg, A., Nicolay, K. In vivo ³¹P-NMR diffusion spectroscopy of ATP and phosphocreatine in rat skeletal muscle // *Biophysical Journal*. – 2000. – T. 78, № 4. – C. 1657-1664.
158. Kinsey S. T., Moerland, T.S. Metabolite diffusion in giant muscle fibers of the spiny lobster *Panulirus argus* // *Journal of Experimental Biology*. – 2002. – T. 205, № 21. – C. 3377-3386.
159. Dix D. J., Eisenberg, B.R. In situ hybridization and immunocytochemistry in serial sections of rabbit skeletal muscle to detect myosin expression // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1988. – T. 36, № 12. – C. 1519-1526.

160. 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.
161. Seraya I. P., Nartsissov, Y.R. Theoretical approach to description of time-dependent nitric oxide effects in the vasculature // Molecular Biology Reports. – 2002. – Т. 29, № 1-2. – С. 151-155.
162. 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.
163. 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. – Т. 2090, № 1. – С. 012007.
164. The surveying handbook. / Brinker R. C., Minnick, R.: Springer Science+Business Media Dordrech, 1995.
165. Franz S. Convergence of local projection stabilisation finite element methods for convection–diffusion problems on layer-adapted meshes // BIT Numerical Mathematics. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 771-786.
166. Wei Y., Lü S., Chen H., Zhao Y., Wang F. Convergence analysis of the anisotropic FEM for 2D time fractional variable coefficient diffusion equations on graded meshes // Applied Mathematics Letters. – 2021. – Т. 111.
167. Knobloch P. An algebraically stabilized method for convection–diffusion–reaction problems with optimal experimental convergence rates on general meshes // Numerical Algorithms. – 2023. – Т. 94, № 2. – С. 547-580.
168. Kumar N., Singh J., Jiwari R. Convergence analysis of weak Galerkin finite element method for semilinear parabolic convection dominated diffusion equations on polygonal meshes // Computers and Mathematics with Applications. – 2023. – Т. 145. – С. 141-158.
169. Boccaccio A., Ballini A., Pappalettere C., Tullo D., Cantore S., Desiate A. Finite element method (FEM), mechanobiology and biomimetic scaffolds in bone tissue engineering // International Journal of Biological Sciences. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 112-132.
170. Malde O., Libby J., Moazen M. An overview of modelling craniosynostosis using the finite element method // Molecular Syndromology. – 2019. – Т. 10, № 1-2. – С. 74-82.
171. Hafeez M. B., Krawczuk M. A Review: Applications of the Spectral Finite Element Method // Archives of Computational Methods in Engineering. – 2023. – Т. 30, № 5. – С. 3453-3465.

172. Kreft M., Lukšič M., Zorec T. M., Prebil M., Zorec R. Diffusion of d-glucose measured in the cytosol of a single astrocyte // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2013. – T. 70, № 8. – C. 1483-1492.
173. Oikonomou E., Tsalamandris S., Mourouzis K., Tousoulis D. Chapter 1.1 - Biology of the Vessel Wall // *Coronary Artery Disease / Tousoulis D.* Academic Press, 2018. – C. 3-12.
174. 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.
175. Itoh Y., Suzuki N. Control of brain capillary blood flow // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2012. – T. 32, № 7. – C. 1167-1176.
176. Ho W. M., Reis C., Akyol O., Zhang J. Chapter 6 - Cerebral Vasa Vasorum // *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition) / Caplan L. R. и др.* – San Diego: Academic Press, 2017. – C. 37-42.
177. Kopylova V. S., Boronovskiy, S.E., Nartsissov, Y.R. Fundamental principles of vascular network topology // *Biochemical Society Transactions*. – 2017. – T. 45, № 3. – C. 839-844.
178. Prosi M., Zunino P., Perktold K., Quarteroni A. Mathematical and numerical models for transfer of low-density lipoproteins through the arterial walls: A new methodology for the model set up with applications to the study of disturbed luminal flow // *Journal of Biomechanics*. – 2005. – T. 38, № 4. – C. 903-917.
179. Tada S., Tarbell J. M. Internal elastic lamina affects the distribution of macromolecules in the arterial wall: A computational study // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – T. 287, № 2 56-2. – C. H905-H913.
180. Briones A., Gonzalez-Granado J., Somoza B., Giraldo J., Daly C., Vila E., González M., McGrath J., Arribas S. Role of Elastin in Spontaneously Hypertensive Rat Small Mesenteric Artery Remodelling // *The Journal of physiology*. – 2003. – T. 552. – C. 185-95.
181. Aiello V. D., Gutierrez P. S., Chaves M. J. F., Lopes A. A. B., Higuchi M. L., Ramires J. A. F. Morphology of the internal elastic lamina in arteries from pulmonary hypertensive patients: A confocal laser microscopy study // *Modern Pathology*. – 2003. – T. 16, № 5. – C. 411-416.
182. Masuda H., Zhuang Y.-J., Singh T. M., Kawamura K., Murakami M., Zarins C. K., Glagov S. Adaptive Remodeling of Internal Elastic Lamina and Endothelial Lining During Flow-Induced Arterial Enlargement // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – T. 19, № 10. – C. 2298-2307.

183. Blanco P. J., Watanabe S. M., Dari E. A., Passos M. A. R. F., Feijóo R. A. Blood flow distribution in an anatomically detailed arterial network model: criteria and algorithms // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. – 2014. – T. 13, № 6. – C. 1303-1330.
184. Reitsma S., Slaaf D. W., Vink H., van Zandvoort M. A. M. J., oude Egbrink M. G. A. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization // *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. – 2007. – T. 454, № 3. – C. 345-359.
185. Weinbaum S., Tarbell J., Damiano E. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer // *Annual review of biomedical engineering*. – 2007. – T. 9. – C. 121-67.
186. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R. P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – T. 20, № 18.
187. Schulze-Bauer C. A. J., Mörrth C., Holzapfel G. A. Passive biaxial mechanical response of aged human iliac arteries // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2003. – T. 125, № 3. – C. 395-406.
188. Bukač M., Alber M. Multi-component model of intramural hematoma // *Journal of Biomechanics*. – 2017. – T. 50. – C. 42-49.
189. 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. – T. 45, № 5. – C. 1097-1103.
190. Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2006. – T. 7, № 1. – C. 41-53.
191. Hawkins R. A., O'Kane R. L., Simpson I. A., Viña J. R. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids // *Journal of Nutrition*. – 2006. – T. 136, № 1. – C. 218S-226S.
192. Keaney J., Campbell M. The dynamic blood-brain barrier // *FEBS Journal*. – 2015. – T. 282, № 21. – C. 4067-4079.
193. Hladky S. B., Barrand M. A. Elimination of substances from the brain parenchyma: Efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier // *Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences // Fluids and Barriers of the CNS*. – 2018. – T. 15, № 1.
194. Gould I. G., Tsai P., Kleinfeld D., Linninger A. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2017. – T. 37, № 1. – C. 52-68.
195. 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. – T. 13. – P. 843473.

196. Hladky S. B., Barrand, M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2016. – T. 13, № 1.
197. Abbott N. J., Patabendige, A.A.K., Dolman, D.E.M., Yusof, S.R., Begley, D.J. Structure and function of the blood-brain barrier // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – T. 37, № 1. – С. 13-25.
198. Fleischer S., Tavakol D. N., Vunjak-Novakovic G. From Arteries to Capillaries: Approaches to Engineering Human Vasculature // *Advanced Functional Materials*. – 2020. – T. 30, № 37.
199. Payne S. J. Analysis of the effects of gravity and wall thickness in a model of blood flow through axisymmetric vessels // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 2004. – T. 42, № 6. – С. 799-806.
200. Yazdani S., Jaldin-Fincati J. R., Pereira R. V. S., Klip A. Endothelial cell barriers: Transport of molecules between blood and tissues // *Traffic*. – 2019. – T. 20, № 6. – С. 390-403.
201. Arifin D. Y., Lee K. Y. T., Wang C. H. Chemotherapeutic drug transport to brain tumor // *Journal of Controlled Release*. – 2009. – T. 137, № 3. – С. 203-210.
202. Pushkin S. V., Podoprighora 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 // *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*. – 2007. – T. 2007. – С. 1098-1100.
203. Barthod-Malat A., Kopylova, V. , Podoprighora, 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. – T. EMBS, art. no. 63472. – С. 5522-5525.
204. Kopylova V. S., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Tree topology analysis of the arterial system model // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2018. – T. 1141, № 1.
205. Копылова В.С. Б. С. Е., Нарциссов Я.Р. Применение фрактального анализа для оценки артериальной системы мозга крысы // *Биофизика*. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 583-593.
206. Kopylova V. S., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Fundamental constraints of vessels network architecture properties revealed by reconstruction of a rat brain vasculature // *Mathematical Biosciences*. – 2019. – T. 315. – С. 108237.

207. Kopylova V. S., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Multiparametric topological analysis of reconstructed rat brain arterial system // *Physical biology*. – 2019. – Т. 16, № 5. – С. 056002.
208. 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.
209. De Costello B. L., Ratcliffe N., Adamatzky A., Zanin A. L., Liehr A. W., Purwins H. G. The formation of voronoi diagrams in chemical and physical systems: Experimental findings and theoretical models // *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering*. – 2004. – Т. 14, № 7. – С. 2187-2210.
210. Cuel L., Lachaud J. O., Thibert B. Voronoi-based geometry estimator for 3D digital surfaces / Под ред. – изд. –: 2014. – Т.: – Number of 134-149 c. Voronoi-based geometry estimator for 3D digital surfaces. Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). / Cuel L., Lachaud J. O., Thibert B.: 2014. – Ч. 134-149 c.
211. Vittorietti M., Kok P. J. J., Sietsma J., Jongbloed G. Accurate representation of the distributions of the 3D Poisson-Voronoi typical cell geometrical features // *Computational Materials Science*. – 2019. – Т. 166. – С. 111-118.
212. Merland R., Caumon G., Lévy B., Collon-Drouaillet P. Voronoi grids conforming to 3D structural features // *Computational Geosciences*. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 373-383.
213. Ghazvinian E., Diederichs M. S., Quey R. 3D random Voronoi grain-based models for simulation of brittle rock damage and fabric-guided micro-fracturing // *Journal of Rock Mechanics and Geotechnical Engineering*. – 2014. – Т. 6, № 6. – С. 506-521.
214. 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. – Т. 2090, № 1. – С. 012009.
215. Südhof T. C. The cell biology of synapse formation // *Journal of Cell Biology*. – 2021. – Т. 220, № 7.
216. Freche D., Pannasch U., Rouach N., Holcman D. Synapse geometry and receptor dynamics modulate synaptic strength // *PLoS ONE*. – 2011. – Т. 6, № 10.
217. Colombo M. N., Maiellano G., Putignano S., Scandella L., Francolini M. Comparative 2D and 3D ultrastructural analyses of dendritic spines from CA1 pyramidal neurons in the mouse hippocampus // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 1-16.

218. Heuser J. E. The Structural Basis of Long-Term Potentiation in Hippocampal Synapses, Revealed by Electron Microscopy Imaging of Lanthanum-Induced Synaptic Vesicle Recycling // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2022. – T. 16.
219. Belov Kirdajova D., Kriska J., Tureckova J., Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2020. – T. 14.
220. 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. – T. 2872, № 1. – C. 120003.
221. Borges R., Gu C., Machado J. D., Ewing A. G. The dynamic nature of exocytosis from large secretory vesicles. A view from electrochemistry and imaging // *Cell Calcium*. – 2023. – T. 110.
222. Wu Q., Zhang Q., Liu B., Li Y., Wu X., Kuo S., Zheng L., Wang C., Zhu F., Zhou Z. Dynamin 1 restrains vesicular release to a subquantal mode in mammalian adrenal chromaffin cells // *Journal of Neuroscience*. – 2019. – T. 39, № 2. – C. 199-211.
223. Limbach C., Laue M. M., Wang X., Hu B., Thiede N., Hultqvist G., Kilimann M. W. Molecular in situ topology of Aczonin/Piccolo and associated proteins at the mammalian neurotransmitter release site // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – T. 108, № 31. – C. E392-E401.
224. Zagubnaya O. A., Nartsissov Y. R. An Algorithm for Creating a Synaptic Cleft Digital Phantom Suitable for Further Numerical Modeling // *Algorithms*. – 2024. – T. 17, № 10.
225. Nartsissov Y. R., Ivontsin L. A. Mathematical Modelling of Physiological Effects Caused by a Glycine Receptors Post-Synaptic Density Spatial Polymorphism // *Mathematics*. – 2023. – T. 11, № 11. – C. 2499.
226. Reina M. A., de León-Casasola O., Villanueva M. C., López A., Máchés F., de Andrés J. A. Ultrastructural Findings in Human Spinal Pia Mater in Relation to Subarachnoid Anesthesia // *Anesthesia and Analgesia*. – 2004. – T. 98, № 5. – C. 1479-1485.
227. Fowler M. J., Cotter J. D., Knight B. E., Sevic-Muraca E. M., Sandberg D. I., Sirianni R. W. Intrathecal drug delivery in the era of nanomedicine // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2020. – T. 165-166. – C. 77-95.
228. Baran U., Li Y., Wang R. K. Vasodynamics of pial and penetrating arterioles in relation to arteriolo-arteriolar anastomosis after focal stroke // *Neurophotonics*. – 2015. – T. 2, № 2.

229. Bollmann S., Mattern H., Bernier M., Robinson S. D., Park D., Speck O., Polimeni J. R. Imaging of the pial arterial vasculature of the human brain in vivo using highresolution 7T time-of-flight angiography // *eLife*. – 2022. – Т. 11. – С. e71186.
230. Александров П. Н., Александрин, В. В., Хугаева, В. К. Методика биомикроскопии пияльных микрососудов через твердую мозговую оболочку // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 1989. № 6. – С. 54-56.
231. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. / Hall J.E. G. A. C. – 11th изд.: Elsevier, 2012. – 1112 с.
232. Медведев А. Е. Двухфазная модель течения крови в крупных и мелких кровеносных сосудах // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 22.
233. Медведев А. Е. Двухфазная модель течения крови // *Российский журнал биомеханики*. – 2013. – Т. 17, № 4 (62). – С. 15.
234. Ascolese M., Farina A., Fasano A. The Fåhræus-Lindqvist effect in small blood vessels: how does it help the heart? // *Journal of Biological Physics*. – 2019. – Т. 45, № 4. – С. 379-394.
235. Шевченко Ю. Л., Стойко, Ю.М., Гудымович, В.Г., Черняго, Т.Ю. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы // *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 6.
236. Zhan W., Arifin D. Y., Lee T. K., Wang C. H. Mathematical Modelling of Convection Enhanced Delivery of Carmustine and Paclitaxel for Brain Tumour Therapy // *Pharmaceutical Research*. – 2017. – Т. 34, № 4. – С. 860-873.
237. Vendel E., Rottschäfer V., De Lange E. C. M. The need for mathematical modelling of spatial drug distribution within the brain // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2019. – Т. 16, № 1.
238. Ai L., Vafai K. A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2006. – Т. 49, № 9-10. – С. 1568-1591.
239. Yang N., Vafai K. Modeling of low-density lipoprotein (LDL) transport in the artery-effects of hypertension // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2006. – Т. 49, № 5-6. – С. 850-867.
240. Jaber K. K., Ahmad R. S. Analytical solution of the time fractional Navier-Stokes equation // *Ain Shams Engineering Journal*. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 1917-1927.
241. Tamburrino A. From Navier to Stokes: Commemorating the Bicentenary of Navier's Equation on the Lay of Fluid Motion // *Fluids*. – 2024. – Т. 9, № 1.

242. Opoku F., Uddin M. N., Atkinson M. A review of computational methods for studying oscillating water columns – the Navier-Stokes based equation approach // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. – 2023. – T. 174.
243. Johnston B. M., Johnston P. R., Corney S., Kilpatrick D. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: Transient simulations // *Journal of Biomechanics*. – 2006. – T. 39, № 6. – C. 1116-1128.
244. Valencia A., Zarate A., Galvez M., Badilla L. Non-Newtonian blood flow dynamics in a right internal carotid artery with a saccular aneurysm // *International Journal for Numerical Methods in Fluids*. – 2006. – T. 50, № 6. – C. 751-764.
245. Yilmaz F., Ya ar Gundogdu, M. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions // *Korea-Australia Rheology Journal*. – 2008. – T. 20, № 4. – C. 197-211.
246. Sochi T. Non-Newtonian Rheology in Blood Circulation // arXiv:1306.2067v2 [physics.flu-dyn]. – 2014. – <https://doi.org/10.48550/arXiv.1306.2067>
247. Gijzen F. J. H., Allanic E., Van De Vosse F. N., Janssen J. D. The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: Unsteady flow in a 90° curved tube // *Journal of Biomechanics*. – 1999. – T. 32, № 7. – C. 705-713.
248. Hundertmark-Zaušková A., Lukacova-Medvid'Ov M. Numerical study of shear-dependent non-Newtonian fluids in compliant vessels // *Computers and Mathematics with Applications*. – 2010. – T. 60, № 3. – C. 572-590.
249. Huang C., Chai Z., Shi B. Non-newtonian effect on hemodynamic characteristics of blood flow in stented cerebral aneurysm // *Communications in Computational Physics*. – 2013. – T. 13, № 3. – C. 916-928.
250. Iasiello M., Vafai K., Andreozzi A., Bianco N. Analysis of non-Newtonian effects on Low-Density Lipoprotein accumulation in an artery // *Journal of Biomechanics*. – 2016. – T. 49, № 9. – C. 1437-1446.
251. Kim Y. H., VandeVord P. J., Lee J. S. Multiphase non-Newtonian effects on pulsatile hemodynamics in a coronary artery // *International Journal for Numerical Methods in Fluids*. – 2008. – T. 58, № 7. – C. 803-825.
252. Fan Y., Jiang W., Zou Y., Li J., Chen J., Deng X. Numerical simulation of pulsatile non-Newtonian flow in the carotid artery bifurcation // *Acta Mechanica Sinica/Lixue Xuebao*. – 2009. – T. 25, № 2. – C. 249-255.
253. Chen J., Lu X. Y., Wang W. Non-Newtonian effects of blood flow on hemodynamics in distal vascular graft anastomoses // *Journal of Biomechanics*. – 2006. – T. 39, № 11. – C. 1983-1995.
254. Vimmr J., Jonasova, A. On the modelling of steady generalized Newtonian flows in a 3D coronary bypass // *Engineering MECHANICS*. – 2008. – T. 15, № 3. – C. 193–203.

255. Iasiello M., Vafai K., Andreozzi A., Bianco N. Low-density lipoprotein transport through an arterial wall under hyperthermia and hypertension conditions - An analytical solution // *Journal of Biomechanics*. – 2016. – T. 49, № 2. – C. 193-204.
256. Molla M. M., Paul M. C. LES of non-Newtonian physiological blood flow in a model of arterial stenosis // *Medical Engineering and Physics*. – 2012. – T. 34, № 8. – C. 1079-1087.
257. Shukla J. B., Parihar R. S., Rao B. R. P. Effects of stenosis on non-newtonian flow of the blood in an artery // *Bulletin of Mathematical Biology*. – 1980. – T. 42, № 3. – C. 283-294.
258. Fatahian E., Kordani N., Fatahian H. A review on rheology of non-Newtonian properties of blood // *IIUM Engineering Journal*. – 2018. – T. 19, № 1. – C. 237-250.
259. Hudetz A. G., Fehér G., Kampine J. P. Heterogeneous autoregulation of cerebrocortical capillary flow: Evidence for functional thoroughfare channels? // *Microvascular Research*. – 1996. – T. 51, № 1. – C. 131-136.
260. Unekawa M., Tomita M., Tomita Y., Toriumi H., Miyaki K., Suzuki N. RBC velocities in single capillaries of mouse and rat brains are the same, despite 10-fold difference in body size // *Brain Research*. – 2010. – T. 1320. – C. 69-73.
261. Lyons D. G., Parpaleix A., Roche M., Charpak S. Mapping oxygen concentration in the awake mouse brain // *eLife*. – 2016. – T. 5, № FEBRUARY2016.
262. Secomb T. W. Blood Flow in the Microcirculation // *Annual Review of Fluid Mechanics*. – 2017. – T. 49. – C. 443-461.
263. Tamura T. 5.05 - Blood Flow Measurement // *Comprehensive Biomedical Physics* / Brahme A. – Oxford: Elsevier, 2014. – C. 91-105.
264. Pries A. R., Secomb T. W. Chapter 1 - Blood Flow in Microvascular Networks // *Microcirculation (Second Edition)* / Tuma R. F. и др. – San Diego: Academic Press, 2008. – C. 3-36.
265. Liu X., Wang Z., Zhao P., Fan Z., Sun A., Zhan F., Fan Y., Deng X. Nitric oxide transport in normal human thoracic aorta: Effects of hemodynamics and nitric oxide scavengers // *PLoS ONE*. – 2014. – T. 9, № 11.
266. Jin B. J., Smith A. J., Verkman A. S. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a "glymphatic" mechanism // *Journal of General Physiology*. – 2016. – T. 148, № 6. – C. 489-501.
267. Smith A. J., Yao X., Dix J. A., Jin B. J., Verkman A. S. Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma // *eLife*. – 2017. – T. 6.

268. Hladky S. B., Barrand, M.A. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: Evaluation of the evidence // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2014. – T. 11, № 1. – C. art. no. 26.
269. Suhaimi H., Bhusan Das D. Glucose diffusion in tissue engineering membranes and scaffolds // *Reviews in Chemical Engineering*. – 2016. – T. 32, № 6. – C. 629-650.
270. Deng D., Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters // *Protein Science*. – 2016. – T. 25, № 3. – C. 546-558.
271. Holman G. D. Structure, function and regulation of mammalian glucose transporters of the SLC2 family // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. – 2020.10.1007/s00424-020-02411-3.
272. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. – 2020. – T. 472, № 9. – C. 1299-1343.
273. Wilson J. E. Isozymes of mammalian hexokinase: Structure, subcellular localization and metabolic function // *Journal of Experimental Biology*. – 2003. – T. 206, № 12. – C. 2049-2057.
274. Van Schaftingen E. Hexokinase/Glucokinase // *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*, 2013. – C. 543-547.
275. Hermán P., Trübel H. K. F., Hyder F. A multiparametric assessment of oxygen efflux from the brain // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2006. – T. 26, № 1. – C. 79-91.
276. Lückner A., Secomb T. W., Weber B., Jenny P. The relation between capillary transit times and hemoglobin saturation heterogeneity. Part 1: Theoretical models // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – T. 9, № APR.
277. Chung Y. H., Xia J., Margulis C. J. Diffusion and residence time of hydrogen peroxide and water in crowded protein environments // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2007. – T. 111, № 46. – C. 13336-13344.
278. Abuin E., Lissi E., Ahumada M. Diffusion of hydrogen peroxide across DPPC large unilamellar liposomes // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2012. – T. 165, № 6. – C. 656-661.
279. Liu X., Srinivasan P., Collard E., Grajdeanu P., Zweier J. L., Friedman A. Nitric oxide diffusion rate is reduced in the aortic wall // *Biophysical Journal*. – 2008. – T. 94, № 5. – C. 1880-1889.
280. Figueroa X. F., Lillo M. A., Gaete P. S., Riquelme M. A., Sáez J. C. Diffusion of nitric oxide across cell membranes of the vascular wall requires specific connexin-based channels // *Neuropharmacology*. – 2013. – T. 75. – C. 471-478.

281. Homola A., Zoremba N., Šlais K., Kuhlen R., Syková E. Changes in diffusion parameters, energy-related metabolites and glutamate in the rat cortex after transient hypoxia/ischemia // *Neuroscience Letters*. – 2006. – T. 404, № 1-2. – C. 137-142.
282. Grewer C., Gameiro A., Rauen T. SLC1 glutamate transporters // *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. – 2014. – T. 466, № 1. – C. 3-24.
283. Freidman N., Chen I., Wu Q., Briot C., Holst J., Font J., Vandenberg R., Ryan R. Amino Acid Transporters and Exchangers from the SLC1A Family: Structure, Mechanism and Roles in Physiology and Cancer // *Neurochemical Research*. – 2020. – T. 45, № 6. – C. 1268-1286.
284. Hertz L., Rothman D. L. Glutamine-glutamate cycle flux is similar in cultured astrocytes and brain and both glutamate production and oxidation are mainly catalyzed by aspartate aminotransferase // *Biology*. – 2017. – T. 6, № 1.
285. Westerhoff H. V. Mathematical and theoretical biology for systems biology, and then ... vice versa // *Journal of mathematical biology*. – 2007. – T. 54, № 1. – C. 147-150.
286. Bruggeman F. J., Snoep J. L., Westerhoff H. V. Control, responses and modularity of cellular regulatory networks: a control analysis perspective // *IET systems biology*. – 2008. – T. 2, № 6. – C. 397.
287. Cleland W. W. The kinetics of enzyme-catalyzed reactions with two or more substrates or products. I. Nomenclature and rate equations // *BBA - Biochimica et Biophysica Acta*. – 1963. – T. 67, № C. – C. 104-137.
288. Ulusu N. N. Evolution of Enzyme Kinetic Mechanisms // *Journal of Molecular Evolution*. – 2015. – T. 80, № 5-6. – C. 251-257.
289. Park C. S., Payne S. J. Modelling the effects of cerebral microvasculature morphology on oxygen transport // *Medical Engineering and Physics*. – 2016. – T. 38, № 1. – C. 41-47.
290. Kashaju N., Kimathi M., Masanja V. G. Modeling the Effect of Binding Kinetics in Spatial Drug Distribution in the Brain // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2021. – T. 2021.
291. Zhang Q., Gui S., Li H., Lu B. Model reduction-based initialization methods for solving the Poisson-Nernst-Plank equations in three-dimensional ion channel simulations // *Journal of Computational Physics*. – 2020. – T. 419.
292. Illés B., Medgyes B., Dušek K., Bušek D., Skwarek A., Géczy A. Numerical simulation of electrochemical migration of Cu based on the Nernst-Plank equation // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2022. – T. 184.
293. Hornberg J. J., Bruggeman F. J., Bakker B. M., Westerhoff H. V. Metabolic control analysis to identify optimal drug targets // *Progress in Drug Research*. – 2007. – T. 64. – C. 171-189.

294. Moreno-Sánchez R., Saavedra E., Rodríguez-Enríquez S., Olín-Sandoval V. Metabolic Control Analysis: A tool for designing strategies to manipulate metabolic pathways // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2008. – Т. 2008, № 1.
295. Moreno-Sánchez R., Saavedra E., Rodríguez-Enríquez S., Gallardo-Pérez J. C., Quezada H., Westerhoff H. V. Metabolic control analysis indicates a change of strategy in the treatment of cancer // *Mitochondrion*. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 626-639.
296. Joy M. P., Elston T. C., Lane A. N., MacDonald J. M., Cascante M. Introduction to metabolic control analysis (MCA) // *Methods in Pharmacology and Toxicology*. – 2012. – Т. 17. – С. 279-297.
297. 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. – Т. 2701. – С. 012084.
298. Белок - машина. Биологические макромолекулярные конструкции. / Чернавский Д. С., Чернавская, Н.М. – Москва: Янус-К, 1999.
299. Kopylova V. S., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Simulation Modeling of Glutamate Cysteine Ligase Activity // *Biophysics (Russian Federation)*. – 2023. – Т. 68, № 2. – С. 157-166.
300. Zagubnaya O. A., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Probability analysis of mammalian glutamate transporter activity // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2018. – Т. 1141, № 1.
301. Titova V. Y., Boronovskiy S. E., Mazat J. P., Ransac S., Nartsissov Y. R. The stochastic modeling of proton pumping in cytochrome c oxidase: The contribution of the K-channel // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2018. – Т. 1141, № 1.
302. Нарциссов Я. Р., Машковцева, Е.В. Математическая модель механо-конформационных изменений в интегральных мембранных белковых комплексах FOF1-АТФсинтазы // *Биофизика*. – 2005. – Т. 50, № 6. – С. 1048-1054.
303. Nartsissov Y. R., Mashkovtseva, E.V. Application of rigid body mechanics to theoretical description of rotation within FOF1-ATP synthase // *Journal of Theoretical Biology*. – 2006. – Т. 242, № 2. – С. 300-308.
304. Mashkovtseva E., Boronovsky, S., Nartsissov, Y. Combined mathematical methods in the description of the FoF1-ATP synthase catalytic cycle // *Mathematical Biosciences*. – 2013. – Т. 243, № 1. – С. 117-125.
305. Boronovsky S. E., Seraya I. P., Nartsissov Y. 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. – Т. 153, № 5. – С. 394-397.

306. 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.
307. Boronovsky S. E., Nartsissov, Y.R. Computer Simulator of Glycine Receptor Activity: A New Window into a Virtual World // Bulletin of Mathematical Biology. – 2016. – Т. 78, № 7. – С. 1380-1393.
308. Mott H. V., Green Z. A. On danckwerts' boundary conditions for the plug-flow with dispersion/reaction model // Chemical Engineering Communications. – 2015. – Т. 202, № 6. – С. 739-745.
309. Agud-Albesa L., Boix García M., Pla Ferrando M. L., Cardona Navarrete S. C. A study about the solution of convection–diffusion–reaction equation with Danckwerts boundary conditions by analytical, method of lines and Crank–Nicholson techniques // Mathematical Methods in the Applied Sciences. – 2023. – Т. 46, № 2. – С. 2133-2164.
310. Jarzynska M., Pietruszka M. The application of the Kedem-Katchalsky equations to membrane transport of ethyl alcohol and glucose // Desalination. – 2011. – Т. 280, № 1-3. – С. 14-19.
311. Ferland-McCollough D., Slater S., Richard J., Reni C., Mangialardi G. Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology // Pharmacology and Therapeutics. – 2017. – Т. 171. – С. 30-42.
312. Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease // Histochemistry and Cell Biology. – 2008. – Т. 130, № 1. – С. 55-70.
313. Byers M. S., Howard C., Wang X. Avian and mammalian facilitative glucose transporters // Microarrays. – 2017. – Т. 6, № 2.
314. Lizák B., Szarka A., Kim Y., Choi K. S., Németh C. E., Marcolongo P., Benedetti A., Bánhegyi G., Margittai É. Glucose transport and transporters in the endomembranes // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Т. 20, № 23.
315. Patching S. G. Glucose Transporters at the Blood-Brain Barrier: Function, Regulation and Gateways for Drug Delivery // Molecular Neurobiology. – 2017. – Т. 54, № 2. – С. 1046-1077.
316. Nartsissov Y. R. The Effect of Flux Dysconnectivity Functions on Concentration Gradients Changes in a Multicomponent Model of Convective Reaction-Diffusion by the Example of a Neurovascular Unit // Defect and Diffusion Forum. – 2021. – Т. 413. – С. 19-28.
317. Bear J. On the tensor form of dispersion in porous media // Journal of Geophysical Research. – 1961. – Т. 66, № 4. – С. 1185-1197.
318. Fel L., Bear J. Dispersion and Dispersivity Tensors in Saturated Porous Media with Uniaxial Symmetry // Transport in Porous Media. – 2010. – Т. 85, № 1. – С. 259-268.

319. Delgado J. M. P. Q. Longitudinal and transverse dispersion in porous media // Chemical Engineering Research and Design. – 2007. – T. 85, № 9 A. – C. 1245-1252.
320. Pickens J. F., Grisak G. E. Scale-dependent dispersion in a stratified granular aquifer // Water Resources Research. – 1981. – T. 17, № 4. – C. 1191-1211.
321. Basser P. J., Jones D. K. Diffusion-tensor MRI: Theory, experimental design and data analysis - A technical review // NMR in Biomedicine. – 2002. – T. 15, № 7-8. – C. 456-467.
322. Chanraud S., Zahr N., Sullivan E. V., Pfefferbaum A. MR diffusion tensor imaging: A window into white matter integrity of the working brain // Neuropsychology Review. – 2010. – T. 20, № 2. – C. 209-225.
323. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI // Nature Reviews Neuroscience. – 2003. – T. 4, № 6. – C. 469-480.
324. Simpson I. A., Carruthers A., Vannucci S. J. Supply and demand in cerebral energy metabolism: The role of nutrient transporters // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2007. – T. 27, № 11. – C. 1766-1791.
325. Bashkatov A. N., Genina, E. A., Sinichkin, Y. P., Kochubey, V. I., Lakodina, N. A., Tuchin V. V. Glucose and Mannitol Diffusion in Human Dura Mater // Biophys J. – 2003. – T. 85, № 5. – C. 3310-3318.
326. Sykova E., Nicholson, C. Diffusion in brain extracellular space // Physiological Reviews. – 2008. – T. 88, № 4. – C. 1277-1340.
327. Ashrafi G., Ryan T. A. Glucose metabolism in nerve terminals // Curr Opin Neurobiol. – 2017. – T. 45. – C. 156-161.
328. The regulation of cellular systems. / Heinrich R., Schuster, S. – New York: Springer New York, NY, 1996.
329. Aubert A., Costalat R. Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2005. – T. 25, № 11. – C. 1476-1490.
330. Ainscow E. K., Mirshamsi S., Tang T., Ashford M. L. J., Rutter G. A. Dynamic imaging of free cytosolic ATP concentration during fuel sensing by rat hypothalamic neurones: Evidence for ATP-independent control of ATP-sensitive K⁺ channels // Journal of Physiology. – 2002. – T. 544, № 2. – C. 429-445.
331. Weiler A., Volkenhoff A., Hertenstein H., Schirmeier S. Metabolite transport across the mammalian and insect brain diffusion barriers // Neurobiology of Disease. – 2017. – T. 107. – C. 15-31.
332. Lowe A. G., Walmsley A. R. The kinetics of glucose transport in human red blood cells // BBA - Biomembranes. – 1986. – T. 857, № 2. – C. 146-154.

333. Aubert A., Costalat R., Valabrègue R. Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism // *Acta Biotheoretica*. – 2001. – T. 49, № 4. – C. 301-326.
334. Köhler S., Schmidt H., Fülle P., Hirrlinger J., Winkler U. A Dual Nanosensor Approach to Determine the Cytosolic Concentration of ATP in Astrocytes // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2020. – T. 14.
335. Choi I. Y., Lee S. P., Kim S. G., Gruetter R. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible michaelis-menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2001. – T. 21, № 6. – C. 653-663.
336. Graves S. I., Baker D. J. Implicating endothelial cell senescence to dysfunction in the ageing and diseased brain // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2020. Review DB - Scopus.
337. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease // *Physiol. Rev.* – 2007. – T. 87. – C. 315-424.
338. Zhao Y., Vanhoutte P. M., Leung S. W. S. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2015. – T. 129, № 2. – C. 83-94.
339. Andrabi S. M., Sharma N. S., Karan A., Shahriar S. M. S., Cordon B., Ma B., Xie J. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications // *Advanced Science*. – 2023. – T. 10, № 30.
340. Alderton W. K., Cooper C. E., Knowles R. G. Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition // *Biochemical Journal*. – 2001. – T. 357, № 3. – C. 593-615.
341. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: Regulation and function // *European Heart Journal*. – 2012. – T. 33, № 7. – C. 829-837d.
342. Chachlaki K., Garthwaite J., Prevot V. The gentle art of saying NO: How nitric oxide gets things done in the hypothalamus // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – T. 13, № 9. – C. 521-535.
343. Walford G., Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – T. 1, № 10. – C. 2112-2118.
344. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: Recent advances // *Pharmacological Reviews*. – 2009. – T. 61, № 1. – C. 62-97.
345. Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection // *Antioxidants*. – 2024. – T.13. – doi:10.3390/antiox13050504.

346. Brunori M., Forte, E., Arese, M., Mastronicola, D., Giuffre, A., Sarti, P. Nitric oxide and the respiratory enzyme // *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. – 2006. – T. 1757, № (9-10). – C. 1144-1154.
347. Farah C., Michel L. Y. M., Balligand J. L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – T. 15, № 5. – C. 292-316.
348. Qin G W. L., Hua Y, Hou H, Zou Q, Wang D, Hu Z, Lu D. . Comparative morphology of the internal elastic lamina of cerebral and peripheral arteries // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2020 –T. 13(4). – C. 764-770.
349. Yen W., Cai B., Yang J., Zhang L., Zeng M., Tarbell J. M., Fu B. M. Endothelial Surface Glycocalyx Can Regulate Flow-Induced Nitric Oxide Production in Microvessels In Vivo // *PLOS ONE*. – 2015. – T. 10, № 1. – C. e0117133.
350. Bartosch A. M. W., Mathews R., Tarbell J. M. Endothelial Glycocalyx-Mediated Nitric Oxide Production in Response to Selective AFM Pulling // *Biophysical Journal*. – 2017. – T. 113, № 1. – C. 101-108.
351. Chen K., Popel A. S. Vascular and perivascular nitric oxide release and transport: Biochemical pathways of neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and endothelial nitric oxide synthase (NOS3) // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2007. – T. 42, № 6. – C. 811-822.
352. Lamkin-Kennard K. A., Buerk D. G., Jaron D. Interactions between NO and O₂ in the microcirculation: A mathematical analysis // *Microvascular Research*. – 2004. – T. 68, № 1. – C. 38-50.
353. El-Farra N. H., Christofides P. D., Liao J. C. Analysis of nitric oxide consumption by erythrocytes in blood vessels using a distributed multicellular model // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2003. – T. 31, № 3. – C. 294-309.
354. Tsoukias M. N., Popel A. S. A model of nitric oxide capillary exchange // *Microcirculation*. – 2003. – T. 10, № 6. – C. 479-495.
355. Haselden W. D., Kedarasetti R. T., Drew P. J. Spatial and temporal patterns of nitric oxide diffusion and degradation drive emergent cerebrovascular dynamics // *PLoS Computational Biology*. – 2020. – T. 16, № 7.
356. Sriram K., Vázquez B. Y. S., Yalcin O., Johnson P. C., Intaglietta M., Tartakovsky D. M. The effect of small changes in hematocrit on nitric oxide transport in arterioles // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2011. – T. 14, № 2. – C. 175-185.
357. Chen X., Jaron D., Barbee K. A., Buerk D. G. The influence of radial RBC distribution, blood velocity profiles, and glycocalyx on coupled NO/O₂ transport // *Journal of Applied Physiology*. – 2006. – T. 100, № 2. – C. 482-492.

358. Vaughn M. W., Kuo L., Liao J. C. Estimation of nitric oxide production and reaction rates in tissue by use of a mathematical model // *Am J Physiol JT - The American journal of physiology.* – 1998. – T. 274, № 6 Pt 2. – C. H2163-76.
359. Tarbell J. M., Cancel L. M. The glycocalyx and its significance in human medicine // *Journal of Internal Medicine.* – 2016. – T. 280, № 1. – C. 97-113.
360. Juffer P., Bakker A. D., Klein-Nulend J., Jaspers R. T. Mechanical Loading by Fluid Shear Stress of Myotube Glycocalyx Stimulates Growth Factor Expression and Nitric Oxide Production // *Cell Biochemistry and Biophysics.* – 2014. – T. 69, № 3. – C. 411-419.
361. Jacob M., Rehm M., Loetsch M., Paul J. O., Bruegger D., Welsch U., Conzen P., Becker B. F. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation // *Journal of Vascular Research.* – 2007. – T. 44, № 6. – C. 435-443.
362. Du X., Liu H., Yue Y., Wu Q., Jiang W., Qiu Y., Zeng Y. Anisodamine Hydrobromide Protects Glycocalyx and Against the Lipopolysaccharide-Induced Increases in Microvascular Endothelial Layer Permeability and Nitric Oxide Production // *Cardiovascular Engineering and Technology.* – 2021. – T. 12, № 1. – C. 91-100.
363. Kang H., Wu C., Qu Y., Gao M., Zhang W., Sun A., Deng X. Adaptation of glycocalyx, nitric oxide synthase expression and vascular cell apoptosis in conduit arteries of tail-suspended rats // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2019. – T. 46, № 11. – C. 1013-1021.
364. Kurzelewski M., Czarnowska E., Beręsewicz A. Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea-pig heart // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2005. – T. 56, № 2. – C. 163-178.
365. Bruegger D., Rehm M., Jacob M., Chappell D., Stoeckelhuber M., Welsch U., Conzen P., Becker B. F. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts // *Critical Care.* – 2008. – T. 12, № 3.
366. Simon-Walker R., Romero R., Staver J. M., Zang Y., Reynolds M. M., Popat K. C., Kipper M. J. Glycocalyx-inspired nitric oxide-releasing surfaces reduce platelet adhesion and activation on titanium // *ACS Biomaterials Science and Engineering.* – 2017. – T. 3, № 1. – C. 68-77.
367. Lyu N., Du Z., Qiu H., Gao P., Yao Q., Xiong K., Tu Q., Li X., Chen B., Wang M., Pan G., Huang N., Yang Z. Mimicking the Nitric Oxide-Releasing and Glycocalyx Functions of Endothelium on Vascular Stent Surfaces // *Advanced Science.* – 2020. – T. 7, № 21.

368. Dragovich M. A., Chester D., Fu B. M., Wu C., Xu Y., Goligorsky M. S., Zhang X. F. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels // *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. – 2016. – T. 311, № 6. – C. C846-C853.
369. Kong X., Chen L., Ye P., Wang Z., Zhang J., Ye F., Chen S. The role of HYAL2 in LSS-induced glycocalyx impairment and the PKA-mediated decrease in eNOS-Ser-633 phosphorylation and nitric oxide production // *Molecular Biology of the Cell*. – 2016. – T. 27, № 25. – C. 3972-3979.
370. Kumagai R., Lu X., Kassab G. S. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2009. – T. 47, № 5. – C. 600-607.
371. Myung D., Derr, K., Huie, P., Noolandi, J., Ta, K.P., Ta, C.N. Glucose permeability of human, bovine, and porcine corneas in vitro // *Ophthalmic Research*. – 2006. – T. 38, № 3. – C. 158-163.
372. Eggleton C. D., Vadapalli A., Roy T. K., Popel A. S. Calculations of intracapillary oxygen tension distributions in muscle // *Mathematical Biosciences*. – 2000. – T. 167, № 2. – C. 123-143.
373. Lückner A., Secomb T. W., Weber B., Jenny P. The relative influence of hematocrit and red blood cell velocity on oxygen transport from capillaries to tissue // *Microcirculation*. – 2017. – T. 24, № 3.
374. Alcaide F., Brillas E., Cabot P. L. EIS analysis of hydroperoxide ion generation in an uncatalyzed oxygen-diffusion cathode // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2003. – T. 547, № 1. – C. 61-73.
375. Hall C. N., Attwell D. Assessing the physiological concentration and targets of nitric oxide in brain tissue // *Journal of Physiology*. – 2008. – T. 586, № 15. – C. 3597-3615.
376. Lobysheva N. V., Selin, A.A., Vangeli, I.M., Byvshev, I.M., Yaguzhinsky, L.S., Nartsissov, Y.R. Glutamate induces H₂O₂ synthesis in nonsynaptic brain mitochondria // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – T. 65. – C. 428-435.
377. De Feo P., Gallai, V., Mazzotta, G., Crispino, G., Torlone, E., Perriello, G., Ventura, M.M., Santeusano, F., Brunetti, P., Bolli, G.B. Modest decrements in plasma glucose concentration cause early impairment in cognitive function and later activation of glucose counterregulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal man // *Journal of Clinical Investigation*. – 1988. – T. 82, № 2. – C. 436-444.
378. Cooper C. E. Competitive, Reversible, Physiological? Inhibition of Mitochondrial Cytochrome Oxidase by Nitric Oxide // *IUBMB Life*. – 2003. – T. 55, № (10-11). – C. 591-597.

379. 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.
380. 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.
381. Нарциссов Я.Р. К. В. С., Бороновский С.Е., Машковцева Е.В. Влияние пространственно-временного распределения концентрации имиπραмина вблизи кровеносного сосуда на энергетическое обеспечение нейронов // Фарматека. – 2015. – Т. 19, № 312. – С. 63-66.
382. Blagosklonov O., Podoprighora 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. – Т. 571, № 1-2 SPEC. ISS. – С. 30-32.
383. Нарциссов Я.Р. Б. 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.
384. Moncada S., Erusalimsky J. D. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2002. – Т. 3. – С. 214-20.
385. Sarti P., Forte, E., Giuffre, A., Mastronicola, D., Magnifico, M.C., Arese, M. The chemical interplay between nitric oxide and mitochondrial cytochrome c oxidase: Reactions, effectors and pathophysiology // International Journal of Cell Biology. – 2012. – Т. art. no. 571067.
386. Palacios-Callender M., Hollis, V., Frakich, N., Mateo, J., Moncada, S. Cytochrome c oxidase maintains mitochondrial respiration during partial inhibition by nitric oxide // Journal of Cell Science. – 2007. – Т. 120, № 1. – С. 160-165.
387. Thomas D. D., Liu, X., Kantrow, S.P., Lancaster Jr., J.R. The biological lifetime of nitric oxide: implications for the perivascular dynamics of NO and O₂ // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. – Т. 98, № 1. – С. 355-360.
388. Lowenstein C. J., Padalko, E. iNOS (NOS2) at a glance // Journal of Cell Science. – 2004. – Т. 117, № 14. – С. 2865-2867.
389. Нарциссов Я. Р., Бороновский, С.Е., Машковцева, Е.В. Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии // Doctor.Ru Neurology Psychiatry. – 2015. – Т. 5, № 106. – С. 18-20.

390. Sies H., Berndt C., Jones D. P. Oxidative Stress // *Annual Review of Biochemistry*. – 2017. – Т. 86, № 1. – С. 715-748.
391. Li X., Jiang O., Chen M., Wang S. Mitochondrial homeostasis: shaping health and disease // *Current Medicine*. – 2024. – Т. 3.
392. Patel M. Targeting Oxidative Stress in Central Nervous System Disorders // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2016. – Т. 37, № 9. – С. 768-778.
393. Rinaldi M., Caffo, M., Minutoli, L., Marini, H., Abbritti, R.V., Squadrito, F., Trichilo, V., Valenti, A., Barresi, V., Altavilla, D., Passalacqua, M., Caruso, G. ROS and brain gliomas: An overview of potential and innovative therapeutic strategies // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Т. 17, № 6. – С. art. no. 984.
394. Lobysheva N. V., Selin, A. A., Yaguzhinsky, L.S., Nartsissov, Y.R. Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia // *Neurochemistry International*. – 2009. – Т. 54, № 5-6. – С. 322-329.
395. Hauptmann N., Grimsby J., Shih J. C., Cadenas E. The metabolism of tyramine by monoamine oxidase A/B causes oxidative damage to mitochondrial DNA // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1996. – Т. 335, № 2. – С. 295-304.
396. Скворцова В. И., Нарциссов, Я.Р., Бодыхов, М.К., Кичук, И.В., Пряникова, Н.А., Гудкова, Ю.В., Солдатенкова, Т.Д., Кондрашова, Т.Т., Калинина, Е.В., Новичкова, М.Д., Шутьева, А.Б., Кербиков, О.Б. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 30-36.
397. Vives-Bauza C., Starkov A., Garcia-Arumi E. Measurements of the Antioxidant Enzyme Activities of Superoxide Dismutase, Catalase, and Glutathione Peroxidase / Под ред. – изд. –: 2007. – Т.: – Number of 379-393 с. Measurements of the Antioxidant Enzyme Activities of Superoxide Dismutase, Catalase, and Glutathione Peroxidase. Methods in Cell Biology. / Vives-Bauza C., Starkov A., Garcia-Arumi E.: 2007. – Ч. 379-393 с.
398. Selin A. A., Lobysheva, N.V., Nesterov, S.V., Skorobogatova, Y.A., Byvshev, I.M., Pavlik, L.L., Mikheeva, I.B., Moshkov, D.A., Yaguzhinsky, L.S., Nartsissov, Y.R. On the regulative role of the glutamate receptor in mitochondria // *Biological Chemistry*. – 2016. – Т. 397, № 5. – С. 445-458.
399. Kopylova V. S., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Estimation of Oxygen and Glucose Concentration Distribution in the Rat Brain Arterial System // *Mathematical Biology and Bioinformatics*. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 386-400.
400. Brown G. C. Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase // *Biochim Biophys Acta*. – 2001. – Т. 1504. – С. 46-57.

401. Keeley T. P., Mann G. E. Defining physiological normoxia for improved translation of cell physiology to animal models and humans // *Physiological Reviews*. – 2019. – T. 99, № 1. – C. 161-234.
402. Secomb T. W., Hsu R., Beamer N. B., Coull B. M. Theoretical simulation of oxygen transport to brain by networks of microvessels: Effects of oxygen supply and demand on tissue hypoxia // *Microcirculation*. – 2000. – T. 7, № 4. – C. 237-247.
403. Feng Z. C., Roberts E. L., Sick T. J., Rosenthal M. Depth profile of local oxygen tension and blood flow in rat cerebral cortex, white matter and hippocampus // *Brain Research*. – 1988. – T. 445, № 2. – C. 280-288.
404. Gyngell M. L., Michaelis T., Hörstermann D., Bruhn H., Hänicke W., Merboldt K. D., Frahm J. Cerebral glucose is detectable by localized proton NMR spectroscopy in normal rat brain in Vivo // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1991. – T. 19, № 2. – C. 489-495.
405. Nartsissov Y. R. A mathematical description of the convectional reaction–diffusion of metabolites in a biological system // *Biophysical Reviews*. – 2025. – T. 17, № 5. – C. 1265-1282.
406. Habib M. S., Al-Diri, B., Hunter, A., Steel, D.H. The association between retinal vascular geometry changes and diabetic retinopathy and their role in prediction of progression - An exploratory study // *BMC Ophthalmology*. – 2014. – T. 14, № 1. – C. art. no. 89.
407. Chapman N., Haimes, G., Stanton, A.V., Thom, S.A., Hughes, A.D. Acute effects of oxygen and carbon dioxide on retinal vascular network geometry in hypertensive and normotensive subjects // *Clinical Science*. – 2000. – T. 99, № 6. – C. 483-488.
408. Drechsel D. A., Patel M. Respiration-dependent H_2O_2 removal in brain mitochondria via the thioredoxin/peroxiredoxin system // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – T. 285, № 36. – C. 27850-27858.
409. Starkov A. A. The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling / Под ред. – изд. –: 2008. – Т.: – Number of 37-52 с. The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. / Starkov A. A.: 2008. – Ч. 37-52 с.
410. Starkov A. A., Andreyev A. Y., Zhang S. F., Starkova N. N., Korneeva M., Syromyatnikov M., Popov V. N. Scavenging of H_2O_2 by mouse brain mitochondria // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. – 2014. – T. 46, № 6. – C. 471-477.
411. Esposito Z., Belli L., Toniolo S., Sancesario G., Bianconi C., Martorana A. Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in alzheimer's disease: Are we on the right track? // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. – 2013. – T. 19, № 8. – C. 549-555.

412. Takeda A. Insight into glutamate excitotoxicity from synaptic zinc homeostasis // *International Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011.10.4061/2011/491597.
413. van Stroe-Biezen S. A. M., Everaerts F. M., Janssen L. J. J., Tacken R. A. Diffusion coefficients of oxygen, hydrogen peroxide and glucose in a hydrogel // *Analytica Chimica Acta*. – 1993. – T. 273, № 1-2. – C. 553-560.
414. 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. – T. 16, № 8. – C. e0255164.
415. Lim J. B., Langford T. F., Huang B. K., Deen W. M., Sikes H. D. A reaction-diffusion model of cytosolic hydrogen peroxide // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2016. – T. 90. – C. 85-90.
416. Amundarain M. J., Ribeiro R. P., Costabel M. D., Giorgetti A. GABA A receptor family: Overview on structural characterization // *Future Medicinal Chemistry*. – 2019. – T. 11, № 3. – C. 229-246.
417. Betz H., Laube B. Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity // *J Neurochem JT - Journal of neurochemistry*. – 2006. – T. 97, № 6. – C. 1600-1610.
418. Burgos C. F., Yevenes, G.E., Aguayo, L.G. Structure and pharmacologic modulation of inhibitory glycine receptors // *Molecular Pharmacology*. – 2016. – T. 90, № 3. – C. 318-325.
419. Dufour A., Tell F., Kessler J., Baude A. Mixed GABA-glycine synapses delineate a specific topography in the nucleus tractus solitarii of adult rat // *Journal of Physiology*. – 2010. – T. 588, № 7. – C. 1097-1115.
420. Ishibashi H., Yamaguchi J., Nakahata Y., Nabekura J. Dynamic regulation of glycine-GABA co-transmission at spinal inhibitory synapses by neuronal glutamate transporter // *Journal of Physiology*. – 2013. – T. 591, № 16. – C. 3821-3832.
421. Moore L. A., Trussell L. O. Corelease of inhibitory neurotransmitters in the mouse auditory midbrain // *Journal of Neuroscience*. – 2017. – T. 37, № 39. – C. 9453-9464.
422. Delpire E., Staley K. J. Novel determinants of the neuronal Cl⁻ concentration // *Journal of Physiology*. – 2014. – T. 592, № 19. – C. 4099-4114.
423. Ben-Ari Y., Khalilov, I., Kahle, K.T., Cherubini, E. The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders // *Neuroscientist*. – 2012. – T. 18, № 5. – C. 467-486.
424. Kaila K., Price, T.J., Payne, J.A., Puskarjov, M., Voipio, J. Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2014. – T. 15, № 10. – C. 637-654.

425. Berndt N., Hoffmann, S., Benda, J., Holzhutter, H.-G. The influence of the chloride currents on action potential firing and volume regulation of excitable cells studied by a kinetic model // *Journal of Theoretical Biology*. – 2011. – T. 276, № 1. – C. 42-49.
426. Moore Y. E., Kelley M. R., Brandon N. J., Deeb T. Z., Moss S. J. Seizing Control of KCC2: A New Therapeutic Target for Epilepsy // *Trends in Neurosciences*. – 2017. – T. 40, № 9. – C. 555-571.
427. Gagnon M., Bergeron, M.J., Lavertu, G., Castonguay, A., Tripathy, S., Bonin, R.P., Perez-Sanchez, J., Boudreau, D., Wang, B., Dumas, L., Valade, I., Bachand, K., Jacob-Wagner, M., Tardif, C., Kianicka, I., Isenring, P., Attardo, G., Coull, J.A.M., D. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases // *Nature Medicine*. – 2013. – T. 19, № 11. – C. 1524-1528.
428. Price T. J., Cervero, F., Gold, M.S., Hammond, D.L., Prescott, S.A. Chloride regulation in the pain pathway // *Brain Research Reviews*. – 2009. – T. 60, № 1. – C. 149-170.
429. Martin-Aragon Baudel M. A. S., Poole, A.V., Darlison, M.G. Chloride co-transporters as possible therapeutic targets for stroke // *Journal of Neurochemistry*. – 2017. – T. 140, № 2. – C. 195-209.
430. Ellender T. J., Raimondo J. V., Irkle A., Lamsa K. P., Akerman C. J. Excitatory effects of parvalbumin-expressing interneurons maintain hippocampal epileptiform activity via synchronous afterdischarges // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – T. 34, № 46. – C. 15208-15222.
431. Doyon N., Prescott, S.A., Castonguay, A., Godin, A.G., Kroger, H., de Koninck, Y. Efficacy of synaptic inhibition depends on multiple, dynamically interacting mechanisms implicated in chloride homeostasis // *PLoS Computational Biology*. – 2011. – T. 7, № 9. – C. art. no. e1002149.
432. Alvarez F. J. Gephyrin and the regulation of synaptic strength and dynamics at glycinergic inhibitory synapses // *Brain Research Bulletin*. – 2017. – T. 129. – C. 55-65.
433. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD: Visual molecular dynamics // *Journal of Molecular Graphics*. – 1996. – T. 14, № 1. – C. 33-38.
434. Sola M., Kneussel M., Heck I. S., Betz H., Weissenhorn W. X-ray Crystal Structure of the Trimeric N-terminal Domain of Gephyrin // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – T. 276, № 27. – C. 25294-25301.
435. Eun Y. K., Schrader N., Smolinsky B., Bedet C., Vannier C., Schwarz G., Schindelin H. Deciphering the structural framework of glycine receptor anchoring by gephyrin // *EMBO Journal*. – 2006. – T. 25, № 6. – C. 1385-1395.

436. Kumar A., Basak S., Rao S., Gicheru Y., Mayer M. L., Sansom M. S. P., Chakrapani S. Mechanisms of activation and desensitization of full-length glycine receptor in lipid nanodiscs // *Nature Communications*. – 2020. – T. 11, № 1.
437. Turchenkov D. A., Boronovsky S. E., Nartsissov Y. R. Model of ion diffusion in synaptic cleft based on stochastic integration of langevin equation at dielectric friction approximation // *Biophysics (Russian Federation)*. – 2013. – T. 58, № 6. – С. 796-803.
438. Moroni M., Biró I., Giugliano M., Vijayan R., Biggin P. C., Beato M., Sivilotti L. G. Chloride ions in the pore of glycine and GABA channels shape the time course and voltage dependence of agonist currents // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – T. 31, № 40. – С. 14095-14106.
439. Williams J. R., Payne J. A. Cation transport by the neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2: Thermodynamics and kinetics of alternate transport modes // *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. – 2004. – T. 287, № 4 56-4. – С. C919-C931.
440. Currin C. B., Trevelyan A. J., Akerman C. J., Raimondo J. V. Chloride dynamics alter the input-output properties of neurons // *PLoS Computational Biology*. – 2020. – T. 16, № 5.
441. Mercado A., Gamba G., Mount D. B. Molecular physiology of mammalian K⁺-CL⁻ cotransporters / Под ред. – изд. –: 2005. – Т.: – Number of 29-41 с. Molecular physiology of mammalian K⁺-CL⁻ cotransporters. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. / Mercado A., Gamba G., Mount D. B.: 2005. – Ч. 29-41 с.
442. Maynard S. A., Rostaing P., Schaefer N., Gemin O., Candat A., Dumoulin A., Villmann C., Triller A., Specht C. G. Identification of a stereotypic molecular arrangement of endogenous glycine receptors at spinal cord synapses // *eLife*. – 2021. – T. 10.
443. 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. – Т. 10. – С. 35-38.
444. Selivanov V. A., Zagubnaya, O.A., Foguet, C., Nartsissov, Y.R., Cascante, M. . MITODYN: An Open Source Software for Quantitative Modeling of Mitochondrial and Cellular Energy Metabolic Flux Dynamics in Health and Disease // *Methods Mol Biol*. . – 2022. – T. 2399. – С. 123-149.
445. 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.
446. Rădulescu A. R., Todd G. C., Williams C. L., Bennink B. A., Lemus A. A., Chesbro H. E., Bourgeois J. R., Kopec A. M., Zuloaga D. G., Scimemi A. Estimating the glutamate

transporter surface density in distinct sub-cellular compartments of mouse hippocampal astrocytes // *PLoS Computational Biology*. – 2022. – T. 18, № 2.

447. Featherstone D. E., Shippey S. A. Regulation of synaptic transmission by ambient extracellular glutamate // *Neuroscientist*. – 2008. – T. 14, № 2. – С. 171-181.

448. Hayashi M. K. Structure-function relationship of transporters in the glutamate–glutamine cycle of the central nervous system // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – T. 19, № 4. – С. 1-18.

449. Furness D. N., Dehnes Y., Akhtar A. Q., Rossi D. J., Hamann M., Grutle N. J., Gundersen V., Holmseth S., Lehre K. P., Ullensvang K., Wojewodzic M., Zhou Y., Attwell D., Danbolt N. C. A quantitative assessment of glutamate uptake into hippocampal synaptic terminals and astrocytes: New insights into a neuronal role for excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) // *Neuroscience*. – 2008. – T. 157, № 1. – С. 80-94.

450. Mim C., Balani P., Rauen T., Grever C. The glutamate transporter subtypes EAAT4 and EAATs 1-3 transport glutamate with dramatically different kinetics and voltage dependence but share a common uptake mechanism // *Journal of General Physiology*. – 2005. – T. 126, № 6. – С. 571-589.

451. Massucci F. A., DiNuzzo M., Giove F., Maraviglia B., Castillo I. P., Marinari E., Martino A. D. Energy metabolism and glutamate-glutamine cycle in the brain: A stoichiometric modeling perspective // *BMC Systems Biology*. – 2013. – T. 7.

452. Yuan S., Zhang Z. W., Li Z. L. Cell death-autophagy loop and glutamate-glutamine cycle in amyotrophic lateral sclerosis // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2017. – T. 10.

453. Andersen J. V., Markussen K. H., Jakobsen E., Schousboe A., Waagepetersen H. S., Rosenberg P. A., Aldana B. I. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration // *Neuropharmacology*. – 2021. – T. 196.

454. Tommasin L., Carrer A., Nata F. B., Frigo E., Fogolari F., Lippe G., Carraro M., Bernardi P. Adenine nucleotide translocator and ATP synthase cooperate in mediating the mitochondrial permeability transition // *Journal of Physiology*. – 2025.10.1113/JP287147.

455. 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. – Т. 8. – С. 23-25.

456. Arnold, I.; Pfeiffer, K.; Neupert, W.; Stuart, R.A.; Schägger, H. Yeast mitochondrial F₁F₀-ATP synthase exists as a dimer: identification of three dimer-specific subunits. *The EMBO Journal*. –1998. – T.17 №.24, – С.7170–7178.

457. Dudkina N. V., Heinemeyer J., Keegstra W., Boekema E. J., Braun H. P. Structure of dimeric ATP synthase from mitochondria: An angular association of monomers induces

the strong curvature of the inner membrane // FEBS Letters. – 2005. – T. 579, № 25. – C. 5769-5772.

458. Minauro-Sanmiguel, F.; Wilkens, S.; García, J.J.; Boyer, P.D. Structure of dimeric mitochondrial ATP synthase: Novel F_0 bridging features and the structural basis of mitochondrial cristae biogenesis. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – T. 102, №35. – C. 12356–12358.

459. Dudkina N. V., Sunderhaus S., Braun H. P., Boekema E. J. Characterization of dimeric ATP synthase and cristae membrane ultrastructure from *Saccharomyces* and *Polytomella* mitochondria // FEBS Letters. – 2006. – T. 580, № 14. – C. 3427-3432.

460. Strauss M., Hofhaus G., Schroder R. R., Kuhlbrandt W. Dimer ribbons of ATP synthase shape the inner mitochondrial membrane // EMBO J. – 2008. – T. 27, № 7. – C. 1154-1160.

461. Blum T. B., Hahn A., Meier T., Davies K. M., Kühlbrandt W. Dimers of mitochondrial ATP synthase induce membrane curvature and self-assemble into rows // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – T. 116, № 10. – C. 4250-4255.

462. Mukherjee S., Warshel, A. Realistic simulations of the coupling between the protomotive force and the mechanical rotation of the F_0 -ATPase // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – T. 109, № 37. – C. 14876-14881.

463. Pietropaolo A., Pierri C. L., Palmieri F., Klingenberg M. The switching mechanism of the mitochondrial ADP/ATP carrier explored by free-energy landscapes // *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. – 2016. – T. 1857, № 6. – C. 772-781.

464. Attwell D., Laughlin S. B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2001. – T. 21, № 10. – C. 1133-1145.

465. Kettner C., Bertl A., Obermeyer G., Slayman C., Bihler H. Electrophysiological Analysis of the Yeast V-Type Proton Pump: Variable Coupling Ratio and Proton Shunt // *Biophysical Journal*. – 2003. – T. 85, № 6. – C. 3730-3738.

466. Farsi Z., Jahn R., Woehler A. Proton electrochemical gradient: Driving and regulating neurotransmitter uptake // *BioEssays*. – 2017. – T. 39, № 5.

467. Takamori S., Holt M., Stenius K., Lemke E. A., Grønborg M., Riedel D., Urlaub H., Schenck S., Brügger B., Ringler P., Müller S. A., Rammner B., Gräter F., Hub J. S., de Groot B. L., Mieskes G., Moriyama Y., Klingauf J., Grubmüller H., Heuser J., Wieland F., Jahn R. Molecular Anatomy of a Trafficking Organelle // *Cell*. – 2006. – T. 127, № 4. – C. 831-846.

468. Nartsissov Y. R., Mashkovtseva E. V. Application of rigid body mechanics to theoretical description of rotation within F0F1-ATP synthase // Journal of Theoretical Biology. – 2006. – Т. 242, № 2. – С. 300-308.
469. Chinopoulos C., Gerencser A. A., Mandi M., Mathe K., Töröcsik B., Doczi J., Turiak L., Kiss G., Konrád C., Vajda S., Vereczki V., Oh R. J., Adam-Vizi V. Forward operation of adenine nucleotide translocase during F₀F₁-ATPase reversal: Critical role of matrix substrate-level phosphorylation // FASEB Journal. – 2010. – Т. 24, № 7. – С. 2405-2416.
470. Chinopoulos C. The "B space" of mitochondrial phosphorylation // Journal of Neuroscience Research. – 2011. – Т. 89, № 12. – С. 1897-1904.
471. Chinopoulos C. Mitochondrial consumption of cytosolic ATP: Not so fast // FEBS Letters. – 2011. – Т. 585, № 9. – С. 1255-1259.
472. Garcia G. C., Gupta K., Bartol T. M., Sejnowski T. J., Rangamani P. Mitochondrial morphology governs ATP production rate // Journal of General Physiology. – 2023. – Т. 155, № 9.
473. Hubley M. J., Locke B. R., Moerland T. S. The effects of temperature, pH, and magnesium on the diffusion coefficient of ATP in solutions of physiological ionic strength // Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects. – 1996. – Т. 1291, № 2. – С. 115-121.
474. Atlante A., Valenti D. A Walk in the Memory, from the First Functional Approach up to Its Regulatory Role of Mitochondrial Bioenergetic Flow in Health and Disease: Focus on the Adenine Nucleotide Translocator // International Journal of Molecular Sciences. – 2021.
475. Howarth C., Gleeson P., Attwell D. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2012. – Т. 32, № 7. – С. 1222-1232.

Список статей 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: LHLTYR. 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 пиальных 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 (SJR); 0,527 из 1,17 п. л.

7. Blagosklonov O., Podoprighora 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 пиальных 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 публикации⁶

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., Podoprighora 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

⁶ В списке статьи из раздела Прочие публикации с 32 по 38 номер опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в SCOPUS, а с 39 по 41 - опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в РИНЦ.

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 имидамина 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.