

Оценка интегрального распределения концентраций кислорода и глюкозы в артериальной системе мозга крысы

Копылова В.С.* , Бороновский С.Е., Нарциссов Я.Р.

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва, Россия

Аннотация. Градиенты концентрации глюкозы и кислорода являются определяющими показателями, формирующими трофическое обеспечение головного мозга млекопитающих. Для детализированного их описания необходимо сочетать решение задачи гемодинамики и конвекционной реакции-диффузии в нервной ткани. Визуализацию пространственно-временных распределений концентраций указанных метаболитов можно осуществлять как с использованием непосредственно самих градиентов, так и соответствующих им функций плотности распределения. В случае рассмотрения отделов мозга, а также всего органа в целом, второй способ описания неоднородности содержания данных химических соединений представляет интерес для практического использования. В данной работе представлен подход для получения распределения плотности вероятности на основе структурной сегментации области диффузии с применением триангуляции Делоне и метода диффузионного поля сферических источников. Показано, что средние значения полученных распределений отклоняются на 8 % от экспериментально полученных значений концентрации указанных метаболитов. Данное отклонение соответствует наилучшему совпадению при валидации предложенного подхода методом конечных элементов в базовых симплексах триангуляции. Предложенный метод получения интегральных распределений содержания глюкозы и кислорода может использоваться как доступная количественная альтернатива детализированному расчёту градиентов концентраций метаболитов во всём мозге и его отдельных анатомических структурах.

Ключевые слова: *артериальная система головного мозга, диффузионная модель, концентрация метаболитов, интегральное распределение, компьютерное моделирование, численное моделирование.*

ВВЕДЕНИЕ

Транспорт питательных веществ и кислорода кровотоком имеет фундаментальное значение для нормального функционирования организма, а также для доставки и удаления лекарств и диагностических агентов в тканях. Формирование градиентов метаболитов в тканях вблизи кровеносных сосудов определяется тремя основными процессами, а именно: конвекционной диффузией в кровотоке, переносом через стенки сосуда и процессом конвекционной реакции-диффузии в ткани. Изучение диффузии и конвекции веществ в сложной сети кровеносных сосудов являются важными вопросами в фармакокинетике, токсикокинетике и исследованиях в области медицинской

*kopilova.veronika@yandex.ru

визуализации. Основной задачей в данных работах является оценка неоднородности распределения потока и кинетики времени прохождения метаболитов [1]. Транспорт метаболитов кровотоком также является важным предметом физиологических и патологических исследований, которые могут установить взаимосвязь кровотока и оксигенации мозга [2], а также помочь выявить механизм эмболического инсульта [3]. Одним из используемых подходов при изучении данных вопросов является применение различных математических моделей [4, 5, 6]. Они являются полезным инструментом для описания и понимания влияния процессов, управляющих распределением метаболитов в мозге, а также позволяют прогнозировать пространственное распределение лекарств в мозге. Так, например, в целом ряде работ проводились численные исследования транспорта различных веществ, и, в частности, кислорода кровотоком в моделях сосудистых сетей [7, 8, 9]. Следует также отметить, что экспериментальное измерение концентрации метаболитов в тканях мозга имеет ряд существенных ограничений, связанных со сложностью оценки профилей концентрации во времени на живом объекте [10].

Артериальная система представляет собой сложную ветвящуюся структуру, содержащую огромное количество сосудов различного калибра. При этом было показано, что топология кровеносной системы оказывает существенное влияние на однородность потока и оксигенацию тканей сосудистой сетью [11]. Однако оценка транспорта метаболитов в полном артериальном дереве мозга является очень сложной задачей, требующей серьёзных вычислительных мощностей, и в большинстве случаев не представляется возможной. Аналогичные трудности возникают и при расчёте концентрации кислорода и других веществ в тканях, снабжающихся большим количеством разнокалиберных сосудов. В связи с этим, как правило, транспорт веществ рассматривается либо на уровне только крупных артерий [12, 13], либо на уровне мельчайших сосудов [14, 9]. Также в некоторых работах рассматривалась структурно упрощённая кровеносная система, применяемая для уменьшения вычислительной сложности [15, 16, 17].

Формирование пространственных распределений метаболитов в тканях происходит преимущественно за счёт прекапиллярной и капиллярной сети. В то же время доставка метаболитов к участкам, от которых начинается диффузия в окружающие ткани, определяется гемодинамикой течения крови. Эти две физические задачи оказываются сопряженными. Если необходимо оценить распределения метаболитов в различных удалённых друг от друга областях одного органа, то следует изначально провести расчёт конвекционной реакции-диффузии во всей части артериальной и капиллярной системы, а затем решать задачу реакции-диффузии в интересующих областях. Таким образом, даже для оценки локальных распределений необходимо исходно провести глобальные сопряжённые расчёты. Ранее для нейроваскулярной единицы была сформулирована многокомпонентная модель, объединяющая конвекционную гемодинамику течения крови в сосуде и конвекционную реакцию-диффузию в паренхиме мозга [18, 6]. В данной работе был предложен подход, позволяющий оценить распределение метаболитов во всём органе без расчёта гемодинамики течения крови, но учитывающий при этом структуру и топологию артериального дерева в целом.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка распределения метаболитов в ткани проводилась с использованием модели артериальной системы мозга крысы. Процесс создания модели артериального дерева был подробно описан в предыдущих работах [19, 20]. В основе модели лежит разделение сосудов на две группы в зависимости от их структурных свойств. При этом к первой

группе относятся более крупные артерии, формирующие Виллизиев круг и обладающие характерным пространственным расположением, определяющим эффективность обеспечения мозга кровотоком в целом. Вторая группа представляет собой более мелкие сосуды, которые образуют обширную многократно ветвящуюся сеть и отвечают за доставку крови к окружающим тканям. Данные сосуды реализуются в виде бинарного дерева, ключевыми параметрами для которого служат показатель ветвления γ (определяет взаимосвязь радиусов материнской и дочерних ветвей) и показатель затухания длины ветви λ (характеризует уменьшение длин дочерних сосудов относительно длины материнской ветви).

Ранее было показано, что для воспроизведения модели артериальной системы, эффективной с точки зрения структурных характеристик единичного сосуда и топологии артериальной сети в целом, необходимо использовать совокупность оптимальных значений для ключевых параметров ($\gamma = 3.0$; $\lambda = 0.90$). Действительно, системы с низким значением показателя ветвления ($\gamma < 3.0$) показывают недостаточную разветвлённость, степень симметричности, а также среднюю плотность сосудов [21, 22]. При этом артериальные деревья с $\gamma = 3.0$ обеспечивают необходимый суммарный объём артериальной крови, а величина локального объёма ткани, снабжаемой единичной бифуркацией, соответствуют экспериментальным данным [22]. В свою очередь, при оптимальном значении показателя затухания длины ветви ($\lambda = 0.90$) артериальное дерево покрывает значительные области мозга, и минимальное расстояние между сосудами соответствует экспериментальным данным [23].

Таким образом, построенная модель артериальной системы мозга крысы с оптимальными значениями ключевых параметров была использована для оценки обеспечения тканей мозга важнейшими метаболитами. Расчёт концентрации метаболитов вблизи соответствующих сосудов проводился по методу диффузионного поля сферических источников (метод ДПСИ, SSDF). Впервые данный метод был применен для расчёта концентрации глюкозы вблизи кровеносных сосудов пиальной оболочки крысы [24]. В дальнейшем метод ДПСИ использовался для выявления влияния глицина на изменение нестационарных градиентов концентраций гидроперекиси в очагах реоксигенации, анализа изменения уровня содержания АТФ в модели нейронов молекулярного и наружного зернистого слоёв коры головного мозга, оценки влияния относительного расположения глициновых рецепторов в постинаптической мембране нейронов на формирование пространственных градиентов ионов хлора, а также анализа взаимного влияния пространственно-временных распределений концентраций оксида азота и кислорода вблизи кровеносных сосудов [25, 26].

Для оценки перфузии тканей мозга в целом проводилась сегментация на локальные области ткани путём построения триангуляции Делоне на множестве узлов дерева. Построение многогранников, удовлетворяющих критерию Делоне, происходило в области, ограниченной моделью мозга крысы, а единичным элементом разбиения являлся симплекс на четырёх узлах дерева. На рисунке 1,Б представлен пример такого многогранника, два ребра которого являются сосудами. При этом возможны случаи, когда рёбрами тетраэдров будут являться один, два или три сосуда. Кроме того, возможна ситуация, когда только вершины симплексов совпадают с точками бифуркации артериальной системы, а сосуды на рёбрах отсутствуют. Так, для артериального дерева с оптимальными значениями ключевых параметров количество многогранников, в которых одно ребро содержит сосуд, является максимальным и составляет 39 %, на симплексы с двумя «рёбрами-сосудами» приходится 23 %. Количество «рёбер-сосудов» существенно влияет на распределение концентраций метаболитов внутри элементарного объёма ткани.

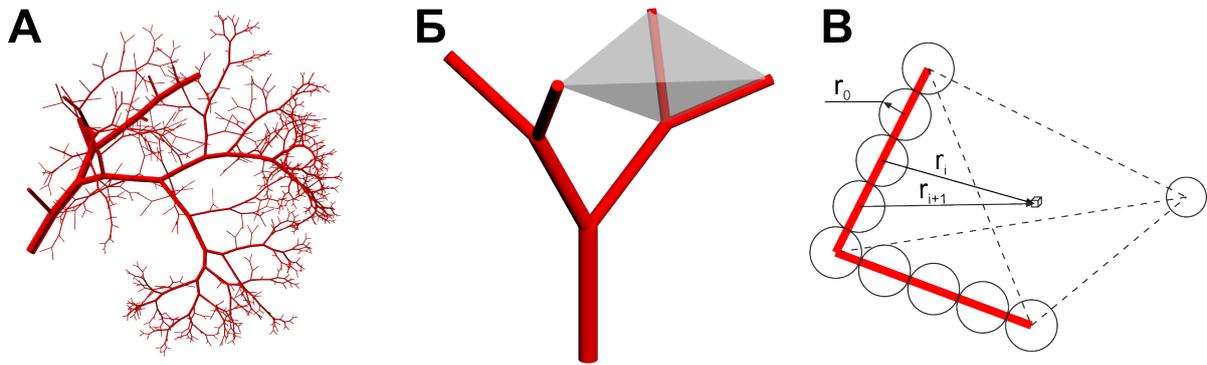


Рис. 1. Этапы расчёта концентрации от модели артериальной системы. (А) Локализация единичной ветви артериального дерева. (Б) Построение триангуляции Делоне на узлах дерева. (В) Расчёт концентрации в пространстве многогранника от сосуда, представленного совокупностью сферических источников.

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 [22]. Процесс построения массива симплексов, наиболее соответствующих формированию диффузионного поля, можно разделить на два этапа. На первом этапе методом «QuickHull» [27] строится триангуляция Делоне для массива с координатами терминалей $T = [\vec{X}_i^t, \vec{Y}_i^t, \vec{Z}_i^t]; i = 1:N$, где N – количество ветвей дерева. Далее рёбрам симплексов $S_j = (s_{k,m}^j); j = 1:N_T; k = 1:4; m = 1:3$, где N_T – количество симплексов, ставятся в соответствие радиусы сосудов дерева. На втором этапе отбираются симплексы с радиусами сосудов, удовлетворяющими критерию формирования диффузионного поля. В данной работе градиент концентраций рассчитывался от сосудов с радиусами менее 30 μm . Таким образом, анализ полученного массива симплексов с учётом оценки концентрации метаболита в каждом единичном тетраэдре позволяет оценить его распределение в ткани всего мозга в целом.

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 методом Монте-Карло генерировался массив из 10^4 точек, концентрация в каждой из которых рассчитывалась согласно методу ДПСИ (рисунок 1). Валидация метода ДПСИ проводилась с использованием расчёта концентрации метаболитов в базовых типах симплексов по методу конечных элементов (FEM). Постановка задачи для выделенного тетраэдра была следующей:

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = D_C \cdot \Delta C(\vec{r}, t) - k \cdot C(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \Omega_j$$

$$\begin{cases} C(\vec{r}, t) |_{\vec{r} \in \partial \xi_i} = C_0^i \\ C(\vec{r}, t) |_{\vec{r} \in \partial \Omega_j} = C_{\partial \Omega_j}^j \\ C(\vec{r}, 0) = C_{base}, \quad \vec{r} \in \Omega_j \end{cases} \quad (1)$$

Здесь и далее, $\partial \xi_i$ – поверхность i -го сферического источника; Ω_j – пространство, ограниченное j -ым тетраэдром; $\partial \Omega_j$ – граница j -го тетраэдра.

В соответствии с формулировкой метода ДПСИ третье выражение в (1) принимает

вид:

$$\lim_{|\vec{r}| \rightarrow \infty} C(\vec{r}, t) = 0 \quad (2)$$

В качестве метаболитов, пространственные распределения которых рассматриваются в данной работе, выбраны глюкоза и кислород. Данные химические соединения являются ключевыми, так как обеспечивают работу головного мозга млекопитающих. В частности, глюкоза является основным источником энергии для живых клеток, а также питает два основных метаболических пути, гликолиз и пентозофосфатный путь, которые позволяют синтезировать молекулы, необходимые для выживания и деления клеток [28]. Дефицит данного метаболита может вызвать серьезное ухудшение функциональности мозга [29], а недостаток кислорода в результате серьезного снижения кровотока может вызвать необратимое повреждение нейронов уже в течение нескольких минут [30]. Выбор параметров для задачи (1) осуществлялся на основе известных экспериментальных данных. В частности, C_0^i для кислорода соответствует парциальному давлению 4.37 кПа. Последнее значение согласуется с экспериментальными данными, в соответствии с которыми, минимальное парциальное давление кислорода в сосуде, равное 3–5 кПа, достигается на расстоянии 50–70 % от толщины стенки сосуда [31, 32]. Используемый при моделировании набор параметров представлен в таблице 1.

Таблица 1. Параметры моделирования диффузии глюкозы и кислорода в симплексах триангуляции Делоне

Параметр	Значение	Источник литературы
Коэффициент диффузии глюкозы (D_{Glc})	$3.0 \cdot 10^{-4} \text{ мм}^2/\text{с}$	[33]
Константа поглощения глюкозы (k_{Glc})	$4.7 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1}$	
Коэффициент диффузии кислорода (D_{O_2})	$1.59 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	Усреднённые значения в соответствии с [34, 35]
Константа поглощения кислорода (k_{O_2})	$7.8 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$	
$C_{\partial\Omega_j}^j$ (глюкоза)	0.92 мМ	$\langle C_{Glc}(\vec{r}, t) \rangle _{\Omega}$ среднее значение глюкозы в фантоме по методу ДПСИ
$C_{\partial\Omega_j}^j$ (кислород)	27.7 мМ	$\langle C_{O_2}(\vec{r}, t) \rangle _{\Omega}$ среднее значение кислорода в фантоме по методу ДПСИ
C_0^i (глюкоза)	5 мМ	[33]
C_0^i (кислород)	60 мМ	[36]
C_{base} (глюкоза)	100 мМ	[37]
C_{base} (кислород)	0	

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании применения разработанного ранее алгоритма была построена модель артериального дерева с минимальным радиусом сосуда, равным 8 μm (рисунок 2). Подобный уровень построения позволяет вплотную приблизиться к прекапиллярному и капиллярному руслу и переходить к рассмотрению формирования градиентов метаболитов. Для этой цели в рассматриваемой системе была построена триангуляция Делоне с использованием алгоритма быстрой оболочки, а затем выбраны тетраэдры, рёбра которых соответствуют сосудам, формирующим диффузионное поле. Характеристики объёмов симплексов представлены в виде плотности распределения (рисунок 3). Необходимо отметить, что модальное значение распределения соответствует $1.3 \cdot 10^5 \mu\text{m}^3$ и предполагает достаточно компактное размещение симплексов в фантоме мозга.

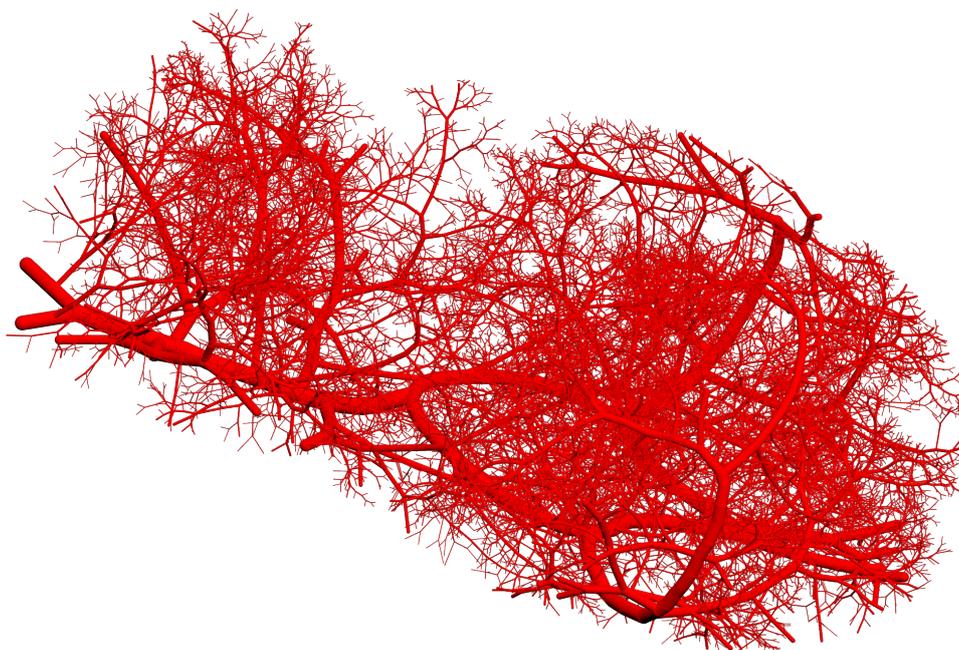


Рис. 2. Модель артериального дерева мозга крысы, построенная на основе оптимальных значений ключевых параметров ветвления ($\gamma = 3.0$; $\lambda = 0.90$). Минимальный радиус сосудов ограничен 8 μm , что соответствует уровню терминальных артериол.

Пространственные градиенты диффундирующего вещества в симплексах триангуляции Делоне, полученные в соответствии с задачей (1), представлены на рисунке 4. 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 удалённости сосудов и общего объёма тетраэдра. Валидация метода ДПСИ по методу конечных элементов указывает на хорошее совпадение средних значений для примеров тетраэдра с одним включённым сосудом (отклонение от FEM составляет: 3.3 % для глюкозы и -8.9 % для кислорода, что соответствует полученным ранее валидациям в 7 % отклонения при оптимальных условиях [38]). В то же время расхождение между методами значительные, если рассматривать случаи отсутствия сосудов на рёбрах, 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 2, которое заменяет ненулевые значения на гранях тетраэдров и в значительной степени перераспределяет расчётные значения градиентов метаболитов. Упрощение геометрии диффузионного пространства оправдано

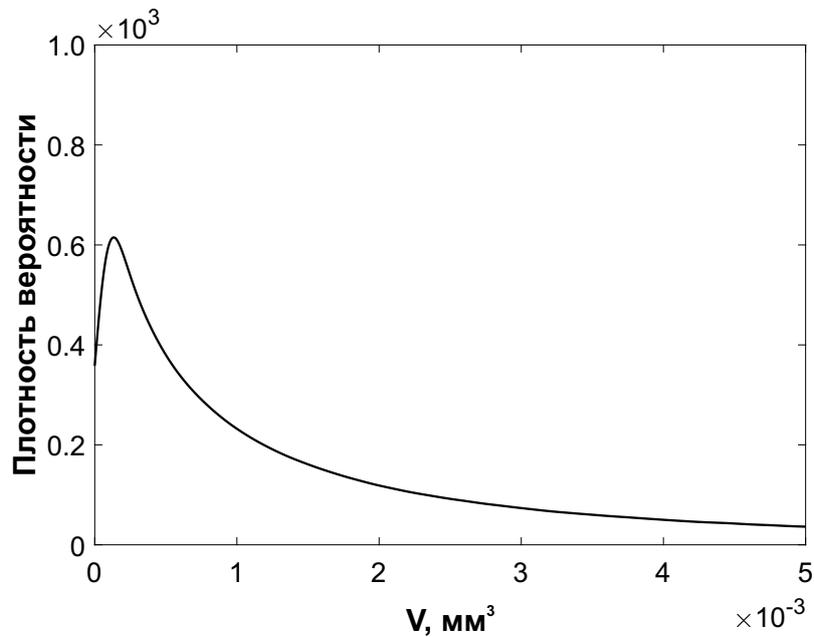


Рис. 3. Распределение объемов многогранников, удовлетворяющих критерию Делоне. Многогранники генерировались на основе положения узлов сегментов артериального дерева при оптимальных значениях ключевых параметров.

именно в контексте получения интегральных характеристик распределения метаболитов в моделируемых тканях мозга. Для локальных структур системы артериол-капилляров следует использовать расчёты по методу конечных элементов.

Вследствие этого наибольший интерес представляет оценка интегрального уровня глюкозы и кислорода во всём объёме мозга крысы. Выводы о возможных изменениях состояния мозга можно делать на основании анализа интегральных распределений метаболита во всём органе. Примеры подобных распределений представлены на рисунках 5,Б (кислород) и 6,Б (глюкоза). Полученное среднее значение концентрации кислорода, равное $27.7 \mu\text{M}$, хорошо согласуется с экспериментальными данными [39]. При этом форма кривой свидетельствует о существенно неравномерном распределении кислорода в тканях мозга. Это полностью отражает реальную физиологическую ситуацию, так как уровни тканевого давления кислорода P_{O_2} в мозге неодинаковы [32]. В соответствии с литературными данными, относительно «крутые» градиенты необходимы для удовлетворения высокой потребности в кислороде в большинстве областей мозга [40]. Вместе с тем, скорость кровоснабжения на единицу объёма ткани и скорость потребления кислорода в областях головного мозга значительно различаются [41]. На рисунке 5,А 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 его геометрический центр. Аналогично описанному выше была рассчитана средняя концентрация глюкозы в каждом из симплексов, удовлетворяющих критерию Делоне (рисунок 6,А). Для оценки концентрации глюкозы во всём объёме мозга крысы было получено интегральное распределение глюкозы (рисунок 6,Б). Из приведённой зависимости 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 mM , соответствует нижней границе физиологического диапазона [42].

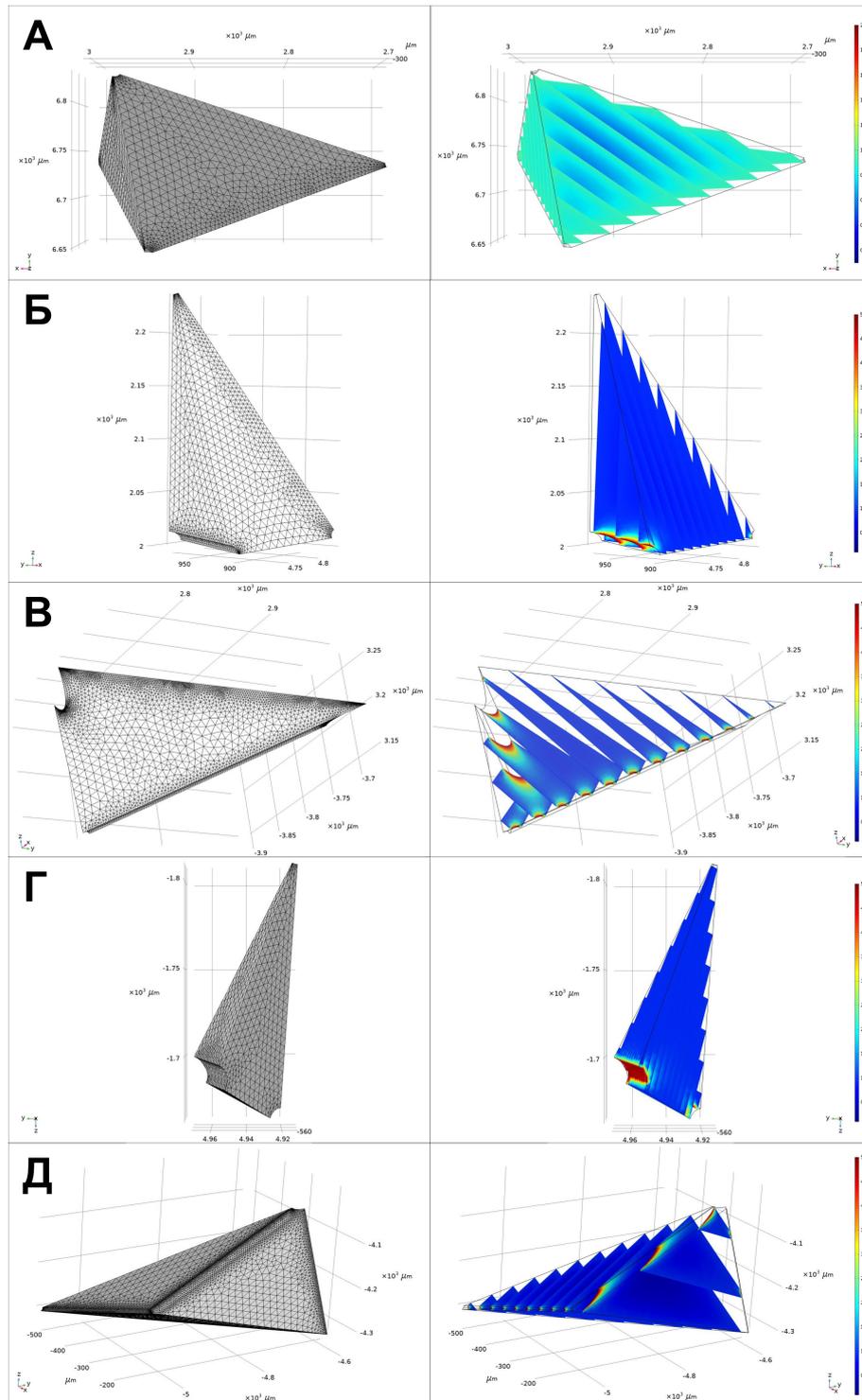


Рис. 4. Диффузионные градиенты концентрации глюкозы в симплексах триангуляции Делоне, полученные с использованием метода конечных элементов. Представленные примеры соответствуют базовым структурам встречающихся тетраэдров, для которых: могут отсутствовать сосуды на рёбрах симплекса (А), только одно ребро содержит артериолу (Б), два сосуда расположены противоположно друг другу (В), два сосуда представляют собой часть одной бифуркации (Г), симплекс включает три сосуда (Д). Оценка распределения глюкозы проводилась с использованием COMSOL Multiphysics 5.5. Наряду с самими градиентами, представленными на 12 срезах, параллельных плоскости XY (А) или плоскости YZ (Б–Г), показана визуализация расчетных сеток (в левой части рисунка).

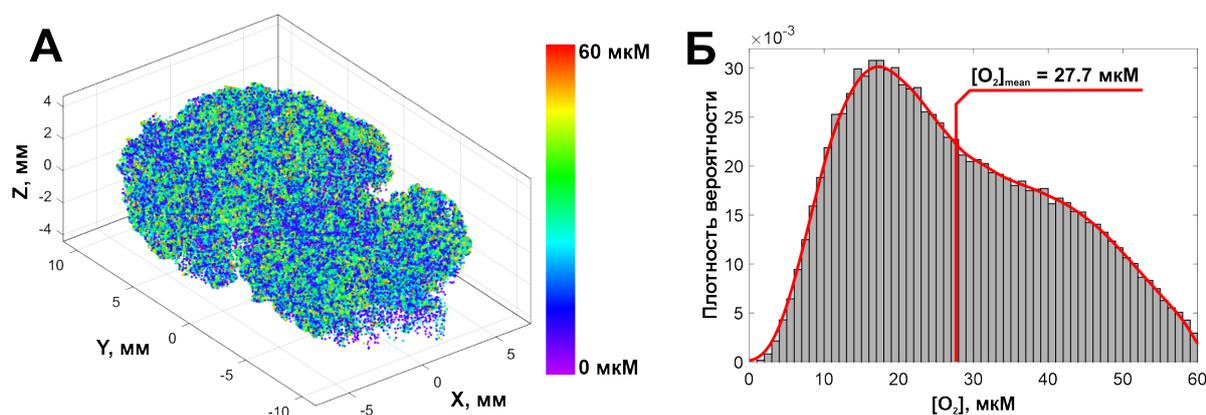


Рис. 5. (А) Среднее значение концентрации кислорода в каждом симплексе триангуляции Делоне. (Б) Интегральное распределение кислорода во всём объёме мозга крысы.

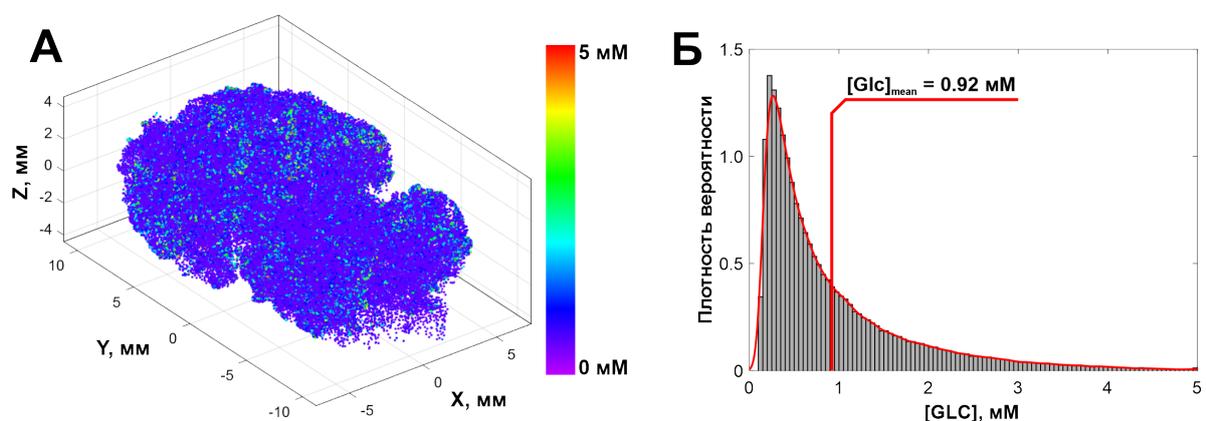


Рис. 6. (А) Среднее значение концентрации глюкозы в каждом симплексе триангуляции Делоне. (Б) Интегральное распределение глюкозы во всём объёме мозга крысы.

Представленные интегральные распределения кислорода и глюкозы были получены на основе модели артериального дерева мозга крысы с минимальным радиусом сосуда, равным 8 μm. Ограничение построения артериальной системы уровнем терминальных артериол связано с тем, что капиллярная система с радиусами сосудов ниже 8 μm не подчиняется бифуркационным законам и представляет собой хаотическую сетчатую структуру [43]. Следует отметить, что при учёте снабжения тканей кислородом и другими метаболитами капиллярной сетью форма плотности распределения будет существенно изменяться, и левый край распределения сдвинется в область более высоких значений. При этом, предложенный в данной работе механизм построения можно модифицировать, зная принципы ветвления капиллярной сети.

4. ОБСУЖДЕНИЯ

Поддержание концентрации кислорода в головном мозге на физиологическом уровне имеет решающее значение для нормальной функции мозга, и даже непродолжительный дефицит кислорода приводит к повреждениям мозговой ткани. Для выяснения взаимосвязи между оксигенацией мозга и заболеваниями, связанными с гипоксией или ишемией, важно знать концентрацию кислорода в тканях мозга, которая связывает доставку кислорода от эритроцитов с потреблением кислорода клетками. Определить концентрацию кислорода в мозге *in vivo* достаточно трудно и ещё труднее оценить её у находящихся в сознании животных или людей без анестезии [44]. При этом измерения с высоким разрешением проводились в основном во время анестезии, которая

влияет на активность нейронов и кровотоков [45]. Кроме того, многочисленные методы мониторинга оксигенации мозга являются инвазивными и не дают точной информации о распределении кислорода в тканях мозга в физиологических условиях [45]. Так, например, в ранних исследованиях с использованием микроэлектродов были получены кривые распределения кислорода в мозге крысы [46, 47]. При этом примечательно, что форма распределения для кислорода в тканях мозга млекопитающих является консервативной, что указывает на общность процессов формирования градиентов данного метаболита [44].

В настоящее время физиология мозга исследуется с помощью таких методов, как функциональная магнитно-резонансная томография, зависящая от уровня кислорода в крови (BOLD fMRI), и спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS). Хотя некоторые крупномасштабные методы могут обеспечить воспроизводимые средние измерения давления кислорода P_{O_2} в мозге, они не позволяют понять характер распределения давления кислорода на микрорегиональном уровне или получить значимое среднее значение кислорода в тканях мозга [44]. Существует только кислородное поле с большими локальными градиентами из-за локального тканевого дыхания, и наиболее удобным способом выразить это является кривая распределения P_{O_2} или гистограмма. В частности, было произведено неинвазивное картирование церебрального P_{O_2} в микронном масштабе у бодрствующих мышей на основе измерения переходных процессов, связанных с капиллярными эритроцитами, и колебаний парциального давления кислорода, связанных с отдельными эритроцитами [45]. При этом данные были представлены в виде частотного распределения всех измерений парциального давления кислорода в сосудах и тканях головного мозга мыши.

Особенность предложенного в работе подхода состоит в том, что при рассмотрении больших анатомических структур мозга и всего органа в целом он позволяет количественно оценивать плотности распределения концентрации метаболитов и, соответственно, такие статистические характеристики, как, например, средние значения, учитывая архитектуру артериальной сети. В то же время упрощение оценки градиента глюкозы и кислорода путём расчёта их в отдельном симплексе приводит к снижению вычислительных затрат. Таким образом, предложенный в данной работе механизм разбиения объёма мозга на локальные области даёт возможность получать кривые распределения концентрации различных веществ, в частности кислорода и глюкозы, во всём мозге, что, в соответствии с описанным выше, представляет практический интерес, учитывая относительно низкую вычислительную сложность как процесса сегментации, так и оценки концентрации в единичном сегменте. При этом для расчёта концентрации метаболита в отдельном тетраэдре может использоваться как описанный в данной работе подход, так и различные методы численного моделирования. Построенная модель артериальной системы мозга крысы с оптимальными значениями ключевых параметров позволяет оценить распределение концентрации кислорода и глюкозы как во всём мозге, так и в его отдельных участках, а полученные средние значения для указанных веществ соответствуют экспериментальным данным. Наряду с этим, используя данные о транспортных свойствах диффундирующего вещества, можно оценить уровень любого из метаболитов, а также различных лекарств и диагностических агентов. Кроме того, зависимость концентрации в крови от времени может предоставить информацию о транспортных свойствах кровеносной системы и тканей [48]. В контексте исследования патологических состояний, предложенная модель может помочь оценить уровень гипоксии при закупорке основных артерий (например, средней мозговой артерии), что является популярным подходом при изучении оксигенации мозга в экспериментальных работах на лабораторных животных [49, 50]. Также, варьируя значения ключевых

параметров модели, можно выявить нарушения в перфузии тканей мозга, вызванные неоптимальностью в структуре ветвления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Macheras P., Iliadis A. In: *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Approaches*. Springer International Publishing, 2016.
2. Boas D.A., Jones S.R., Devor A., Huppert T.J., Dale A.M. A vascular anatomical network model of the spatio-temporal response to brain activation. *NeuroImage*. 2008. V. 40. № 3. P. 1116–1129. doi: [10.1016/j.neuroimage.2007.12.061](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.061)
3. Chung E.M., Hague J.P., Evans D.H. Revealing the mechanisms underlying embolic stroke using computational modelling. *Phys. Med. Biol.* 2007. V. 52. № 23. P. 7153–7166. doi: [10.1088/0031-9155/52/23/025](https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/23/025)
4. Safaeian N., David T. A computational model of oxygen transport in the cerebrocapillary levels for normal and pathologic brain function. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013. V. 33. № 10. P. 1633–1641. doi: [10.1038/jcbfm.2013.119](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.119)
5. Secomb T.W., Bullock K.V., Boas D.A., Sakadzic S. The mass transfer coefficient for oxygen transport from blood to tissue in cerebral cortex. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2020. V. 40. № 8. P. 1634–1646. doi: [10.1177/0271678X19870068](https://doi.org/10.1177/0271678X19870068)
6. 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. V. 13. P. 843473. doi: [10.3389/fphys.2022.843473](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.843473)
7. Sharan M., Popel A.S. A compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation in the presence of blood substitutes. *J. Theor. Biol.* 2002. V. 216. № 4. P. 479–500. doi: [10.1006/jtbi.2002.3001](https://doi.org/10.1006/jtbi.2002.3001)
8. Fang Q., Sakadzic S., Ruvinskaya L., Devor A., Dale A.M., Boas D.A. Oxygen advection and diffusion in a three-dimensional vascular anatomical network. *Opt. Express*. 2008. V. 16. № 22. P. 17530–17541. doi: [10.1364/OE.16.017530](https://doi.org/10.1364/OE.16.017530)
9. Espinoza I., Peschke P., Karger C.P. A model to simulate the oxygen distribution in hypoxic tumors for different vascular architectures. *Med. Phys.* 2013. V. 40. № 8. P. 081703. doi: [10.1118/1.4812431](https://doi.org/10.1118/1.4812431)
10. Vendel E., Rottschäfer V., de Lange E.C.M. The need for mathematical modelling of spatial drug distribution within the brain. *Fluids Barriers CNS*. 2019. V. 16. № 1. P. 12. doi: [10.1186/s12987-019-0133-x](https://doi.org/10.1186/s12987-019-0133-x)
11. Sutalo I.D., Bui A.V., Liffman K., Manasseh R. Transport by pulsatile flow in a branching network of cerebral vasculature. *WIT Transactions on Biomedicine and Health*. 2013. V. 17. P. 13–24. doi: [10.2495/BIO130021](https://doi.org/10.2495/BIO130021)
12. Lehmpfuhl M.C., Hess A., Gaudnek M.A., Sibila M. Fluid dynamic simulation of rat brain vessels, geometrically reconstructed from MR-angiography and validated using phase contrast angiography. *Phys. Med.* 2011. V. 27. № 3. P. 169–176. doi: [10.1016/j.ejmp.2010.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2010.07.002)
13. Aoi M., Gremaud P., Tran H.T., Novak V., Olufsen M.S. Modeling cerebral blood flow and regulation. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009. V. 2009. P. 5470–5473. doi: [10.1109/IEMBS.2009.5334057](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5334057)
14. Cai Y., Zhang J., Wu J., Li Z.Y. Oxygen transport in a three-dimensional microvascular network incorporated with early tumour growth and preexisting vessel cooption: numerical simulation study. *BioMed Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 476964. doi: [10.1155/2015/476964](https://doi.org/10.1155/2015/476964)
15. Beard D.A., Bassingthwaite J.B. Advection and diffusion of substances in biological tissues with complex vascular networks. *Ann. Biomed. Eng.* 2000. V. 28. № 3. P. 253–268.

- doi: [10.1114/1.273](https://doi.org/10.1114/1.273)
16. Dokoumetzidis A., Macheras P. A model for transport and dispersion in the circulatory system based on the vascular fractal tree. *Ann. Biomed. Eng.* 2003. V. 31. № 3. P. 284–293. doi: [10.1114/1.1555627](https://doi.org/10.1114/1.1555627)
 17. Coutey C., Berg M., Ho H., Hunter P. Computational simulation of blood flow and drug transportation in a large vasculature. In: *Computational Biomechanics for Medicine*. Springer, 2016.
 18. 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* 413. 2021. P. 19–28. doi: [10.4028/www.scientific.net/DDF.413.19](https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/DDF.413.19)
 19. Копылова В.С., Бороновский С.Е., Нарциссов Я.Р. Оценка фракционной анизотропии как способ выявления патологии артериальной системы мозга. *Молекулярная медицина*. 2019. Т. 17. № 5. С. 47–52. doi: [10.29296/24999490-2019-05-07](https://doi.org/10.29296/24999490-2019-05-07)
 20. Копылова В.С., Бороновский С.Е., Нарциссов Я.Р. Применение фрактального анализа для оценки артериальной системы мозга крысы. *Биофизика*. 2020. Т. 65. № 3. С. 583–593. doi: [10.31857/S0006302920030199](https://doi.org/10.31857/S0006302920030199)
 21. Kopylova V.S., Boronovskiy S.E., Nartsissov Y.R. Tree topology analysis of the arterial system model. *Journal of Physics: Conference Series*. 2018. V. 1141. P. 012027. doi: [10.1088/1742-6596/1141/1/012027](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1141/1/012027)
 22. Kopylova V.S., Boronovskiy S.E., Nartsissov Y.R. Fundamental constraints of vessels network architecture properties revealed by reconstruction of a rat brain vasculature. *Math. Biosci.* 2019. V. 315. P. 108237. doi: [10.1016/j.mbs.2019.108237](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.108237)
 23. Kopylova V.S., Boronovskiy S.E., Nartsissov Y.R. Multiparametric topological analysis of reconstructed rat brain arterial system. *Phys. Biol.* 2019. V. 16. № 5. P. 056002. doi: [10.1088/1478-3975/ab2704](https://doi.org/10.1088/1478-3975/ab2704)
 24. Nartsissov Ia. R., Tiukina E.S., Boronovskii S.E., Sheshegova E.V. Computer modeling of spatial-time distribution of metabolite concentrations in phantoms of biological objects by example of rat brain pial. *Biophysics (Russian Federation)*. 2013. V. 58. P. 703–711. doi: [10.1134/S0006350913050102](https://doi.org/10.1134/S0006350913050102)
 25. 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.
 26. 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. doi: [10.29296/24999490-2018-03-07](https://doi.org/10.29296/24999490-2018-03-07)
 27. Barber C.B., Dobkin D.P., Huhdanpaa H. The quickhull algorithm for convex hulls. *ACM Trans. Math. Softw.* 1996. V. 22. № 4. P. 469–483. doi: [10.1145/235815.235821](https://doi.org/10.1145/235815.235821)
 28. Diel G.A. Fueling and imaging brain activation. *ASN Neuro*. 2012. V. 4. № 5. P. 267–321. doi: [10.1042/AN20120021](https://doi.org/10.1042/AN20120021)
 29. Soty M., Gautier-Stein A., Rajas F., Mithieux G. Gut-Brain Glucose Signaling in Energy Homeostasis. *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 6. P. 1231–1242. doi: [10.1016/j.cmet.2017.04.032](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.032)
 30. Heiss W.D., Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann. Neurol.* 1983. V. 14. № 3. P. 294–301. doi: [10.1002/ana.410140307](https://doi.org/10.1002/ana.410140307)
 31. Lee E.S., Bauer G.E., Caldwell M.P., Santilli S.M. Association of artery wall hypoxia and cellular proliferation at a vascular anastomosis. *J. Surg. Res.* 2000. V. 91. № 1. P. 32–37. doi: [10.1006/jsre.2000.5891](https://doi.org/10.1006/jsre.2000.5891)

32. Keeley T.P., Mann G.E. Defining Physiological Normoxia for Improved Translation of Cell Physiology to Animal Models and Humans. *Physiol. Rev.* 2019. V. 99. № 1. P. 161–234. doi: [10.1152/physrev.00041.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2017)
33. 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 Res.* 2006. V. 38. № 3. P. 158–163. doi: [10.1159/000090726](https://doi.org/10.1159/000090726)
34. Eggleton C.D., Vadapalli A., Roy T.K., Popel A.S. Calculations of intracapillary oxygen tension distributions in muscle. *Mathematical Biosciences.* 2000. V. 167. № 2. P. 123–143. doi: [10.1016/S0025-5564\(00\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(00)00038-9) [10.1016/S0025-5564\(00\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(00)00038-9)
35. Lucker 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. V. 24. № 3. doi: [10.1111/micc.12337](https://doi.org/10.1111/micc.12337)
36. Hall C.N., Attwell D. Assessing the physiological concentration and targets of nitric oxide in brain tissue. *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 15. P. 3597–615. doi: [10.1113/jphysiol.2008.154724](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.154724)
37. 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. V. 82. № 2. P. 436–444. doi: [10.1172/JCI113616](https://doi.org/10.1172/JCI113616)
38. 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. V. 2090. № 1. P. 012007. doi: [10.1088/1742-6596/2090/1/012007](https://doi.org/10.1088/1742-6596/2090/1/012007)
39. Brown G.C. Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001. V. 1504. № 1. P. 46–57. doi: [10.1016/s0005-2728\(00\)00238-3](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(00)00238-3)
40. 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. V. 7. № 4. P. 237–247. doi: [10.1111/j.1549-8719.2000.tb00124.x](https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2000.tb00124.x)
41. Feng Z.C., Roberts E.L., Jr., Sick T.J., Rosenthal M. Depth profile of local oxygen tension and blood flow in rat cerebral cortex, white matter and hippocampus. *Brain Res.* 1988. V. 445. № 2. P. 280–288. doi: [10.1016/0006-8993\(88\)91190-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91190-0)
42. Gyngell M.L., Michaelis T., Horstmann D., Bruhn H., Hanicke W., Merboldt K.D., Frahm J. Cerebral glucose is detectable by localized proton NMR spectroscopy in normal rat brain *in Vivo*. *Magn. Reson. Med.* 1991. V. 19. № 2. P. 489–495. doi: [10.1002/mrm.1910190243](https://doi.org/10.1002/mrm.1910190243)
43. Grinberg L., Anor T., Cheever E., Madsen J.R., Karniadakis G.E. Simulation of the human intracranial arterial tree. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2009. V. 367. № 1896. P. 2371–2386. doi: [10.1098/rsta.2008.0307](https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0307)
44. Ndubizu O., LaManna J.C. Brain tissue oxygen concentration measurements. *Antioxid. Redox Signal.* 2007. V. 9. № 8. P. 1207–1219. doi: [10.1089/ars.2007.1634](https://doi.org/10.1089/ars.2007.1634)
45. Lyons D.G., Parpaleix A., Roche M., Charpak S. Mapping oxygen concentration in the awake mouse brain. *Elife.* 2016. V. 5. P. 12024 doi: [10.7554/eLife.12024](https://doi.org/10.7554/eLife.12024)
46. Sick T.J., Lutz P.L., LaManna J.C., Rosenthal M. Comparative brain oxygenation and mitochondrial redox activity in turtles and rats. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982. V. 53. № 6. P. 1354–1359. doi: [10.1152/jappl.1982.53.6.1354](https://doi.org/10.1152/jappl.1982.53.6.1354)
47. Seyde W.C., Longnecker D.E. Cerebral oxygen tension in rats during deliberate hypotension with sodium nitroprusside, 2-chloroadenosine, or deep isoflurane anesthesia.

- Anesthesiology*. 1986. V. 64. № 4. P. 480–485. doi: [10.1097/00000542-198604000-00011](https://doi.org/10.1097/00000542-198604000-00011)
48. Secomb T.W. Krogh-cylinder and infinite-domain models for washout of an inert diffusible solute from tissue. *Microcirculation*. 2015. V. 22. № 1. P. 91–98. doi: [10.1111/micc.12180](https://doi.org/10.1111/micc.12180)
49. Boehm-Sturm P., Farr T.D., Adamczak J., Jikeli J.F., Mengler L., Wiedermann D., Kallur T., Kiselev V., Hoehn M. Vascular changes after stroke in the rat: a longitudinal study using optimized magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2013. V. 8. № 5. P. 383–392. doi: [10.1002/cmml.1534](https://doi.org/10.1002/cmml.1534)
50. Kang M., Jin S., Lee D., Cho H. MRI Visualization of Whole Brain Macro- and Microvascular Remodeling in a Rat Model of Ischemic Stroke: A Pilot Study. *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 4989. doi: [10.1038/s41598-020-61656-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-61656-1)

Рукопись поступила в редакцию 11.09.2022

Переработанный вариант поступил 17.11.2022

Дата опубликования 30.11.2022

Estimation of Oxygen and Glucose Concentration Distribution in the Rat Brain Arterial System

Kopylova V.S., Boronovskiy S.E., Nartsissov Ya.R.

Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract. Glucose and oxygen concentration gradients are the key indicators that form the trophic tissue supply in mammalian brain. To describe them in detail it is essential to combine the solution of both hemodynamics and the convection-diffusion-reaction problems in the tissue. Visualization of spatio-temporal distributions of the metabolites noted above can be carried out both using the gradients themselves and the corresponding probability density functions. In the case of considering large parts of the brain, as well as the entire organ as a whole, the second method for metabolite heterogeneity description is of greater interest for practical purposes. This paper presents an approach to obtain a probability density functions based on structural segmentation of the diffusion region using Delaunay triangulation and the spherical source diffusion field method. It is shown that the average values of the estimated distributions deviate by 8 % from the experimentally obtained results and it corresponds to the best match during the validation by the finite element method in the triangulation simplices of basic topology. Given the relatively low computational complexity of both the segmentation process and the estimation of concentration in a single segment, the proposed method to obtain integral distributions of various compounds, in particular glucose and oxygen, can be used as an affordable alternative to precise calculation of the concentration gradients in the whole brain and its distinct anatomical structures.

Key words: *cerebral arterial system, diffusion model, metabolite concentration, cumulative distribution, computer modelling, numerical simulation.*