

УДК 612.014.461.3:612.014.461.3]: 616.155.194

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОСЦИЛЛЯТОРНОГО ВОДНОГО ОБМЕНА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Э.П. ТИТОВЕЦ, Л.П. ПАРХАЧ, Е.В. БОСЯКОВА

*РНПЦ неврологии и нейрохирургии  
Ф. Скорины, 24,, 220114, Минск, Беларусь*

*Поступила в редакцию 22 ноября 2016*

Представлена математическая модель водного обмена головного мозга. В основу модели заложены последние клинические и экспериментальных данные о метаболизме церебральных жидкостей. Модель позволяет количественно оценить особенности водного обмена головного мозга и ее выводы могут быть использованы для оценки выраженности нарушений этого обмена в клинике.

*Ключевые слова:* головной мозг, математическая модель водного обмена, аквапорин-4.

Мозг обладает сложной сетью взаимосвязанных путей транспорта цереброспинальной (ЦСЖ) и интерстициальной (ИСЖ) жидкостей, что является жизненно важным для его нормального функционирования. Функции этих жидкостей весьма разнообразны и включают транспорт питательных веществ, кислорода, углекислого газа; транспорт белков и пептидов; регулирование объема мозга через осморегуляцию; трансдукцию сигналов; транспорт лекарственных препаратов; контроль иммунной системы; перемещение метаболитов и выведение катаболитов, и, наконец, отведение лишнего тепла, вырабатываемого при нейронной активности. Одним из грозных осложнений, являющихся следствием нарушения водного обмена головного мозга, является его отек. Он возникает при целом ряде патологий и является основной причиной гибели больных.

Перемещение жидкости во внеклеточном пространстве головного мозга является основой механизмов так называемых объемных переносов (в том числе и кислорода) и внесинаптической регуляции функции головного мозга. Согласно современным представлениям, стенка микрососудов головного мозга является основным участком обмена воды между кровью и его межклеточным пространством. Перенос воды через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) осуществляется при непосредственном участии аквапоринов, в частности, аквапорина AQP4, который широко представлен в тканях головного мозга. В наибольшем количестве он экспрессирован в мембранах ножек астроцитов и структурах, формирующих ГЭБ, где он обеспечивает интенсивный водный обмен между кровью и интерстициальным пространством. Также этот водный канал экспрессируется в клетках эндимной выстилки сосудистого сплетения желудочков и водопровода мозга. AQP4 играет важную роль в регуляции обмена веществ, так как коэкспрессируется с другими трансмембранными каналами, которые обеспечивают поддержание гомеостаза, например, с калиевым каналом Kir4.1 [1]. Таким образом, с его активностью связывают забуферивание калия, обеспечение циркуляции ЦСЖ, резорбцию ИСЖ, нейровоспалительные реакции, осморцепцию, миграцию клеток, кальциевую сигнализацию. Ингибирование активности AQP4 снижает водный обмен на 70–80 %. В экспериментах по его генетическому выключению было выявлено, что скорость трансмембранного транспорта воды уменьшилась в семь раз, что, в свою очередь, оказывает значительное влияние на развитие отека и ишемии головного мозга [2–4]. Предполагается, что астроглиальный AQP4 может регулировать возбудимость нейронов путем изменения осмотической и ионной среды, окружающей нейроны [4].

В 70-х годах прошлого века на мембране ножек астроцитов были обнаружены упорядоченные регулярные структуры, получившие название «ортогональные массивы».

После открытия аквапоринов выяснилось, что эти массивы образуются из тетрамеров AQP4 и играют значительную роль в регуляции водного обмена головного мозга [5]. От плотности их распределения на мембранах астроцитов зависит интенсивность водного обмена. Вследствие того, что ортогональные массивы являются довольно мобильными образованиями, нарушение экспрессии AQP4 приводит к незамедлительному изменению величины объемных потоков жидкости [6].

Одним из путей транспорта ЦСЖ являются периваскулярные пространства (ПВП) головного мозга, также известные как пространства Робина-Вирхова. ПВП впервые были морфологически описаны еще в XVIII веке. Они представляют собой небольшие (около 100-200 мкм), заполненные ИСЖ, субпиальные промежутки между сосудами малого калибра, и окружающим их мозговым веществом [7]. Одной из главных функций периваскулярных пространств является регуляция движения жидкости в центральной нервной системе [8]. Также ПВП участвуют в выведении бета-амилоида, пептида, накопление которого считается одним из основных факторов, провоцирующих развитие болезни Альцгеймера [9].

В рамках имеющихся данных о водном обмене профессором Титовцом Э.П. впервые была предложена концепция осцилляторного перемещения воды с участием трансмембранных водных каналов, с частотой осцилляций, соответствующей сердечным и дыхательным сокращениям [10]. В настоящей работе представлено дальнейшее развитие осцилляторной математической модели водного обмена головного мозга.

Модель построена с использованием уравнений Кедем-Качальского на основе линейной неравновесной термодинамики. Рассматривается изоосмотический перенос жидкости между капилляром и межклеточным пространством головного мозга. Объемный поток жидкости описывается следующим уравнением:

$$J_v = L_p \left( P_a - \frac{x(P_a - P_v)}{L} - P_{int} - \pi_c + \pi_{int} \right), \tag{1}$$

где  $J_v$  – объемный поток жидкости;  $L_p$  – коэффициент гидравлической проницаемости;  $x$  – расстояние по длине капилляра (см);  $P_a$  – гидростатическое давление на артериальном конце капилляра (36 mmHg);  $P_v$  – гидростатическое давление на венозном конце капилляра (15 mmHg);  $L$  – длина капилляра (0,045 см);  $P_{int}$  – волна внутричерепного гидростатического давления,  $P_{int} = f(t)$ ;  $\pi_c$  – онкотическое давление крови (22 mmHg);  $\pi_{int}$  – интерстициальное онкотическое давление (1 mmHg).

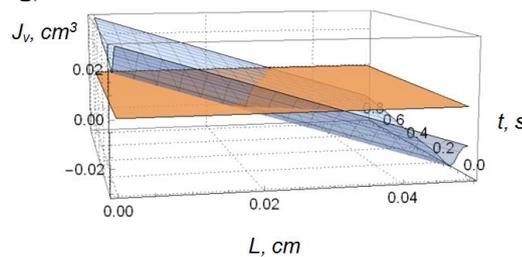


Рис. 1. 3D-график водного обмена между капилляром и интерстициальным пространством головного мозга, построенный по модели (1)

Модель показывает, что на капилляре выделяются три участка, отличающиеся по направлению переноса жидкости, как это показано на рис. 2.

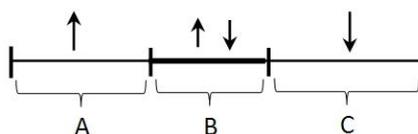


Рис. 2. Водный обмен между капилляром и интерстициальным пространством головного мозга

На рис. 2 видно, что на артериальном участке капилляра А поток жидкости направлен в межклеточное пространство головного мозга. На венозном участке С поток имеет обратное направление. Участок В отличается тем, что здесь происходит осциллирующий обмен жидкости между паренхимой головного мозга и плазмой крови. Это важно с позиций информационного обмена и регуляции функции мозга. Из модели следует, что капилляр является местом интенсивного обмена жидкости между кровью и интерстициальным пространством головного мозга. При этом здесь осуществляются как выделение, так и сорбция жидкости. Направление и величина интегрального потока зависит от векторной суммы индивидуальных потоков, которую находят методом численного интегрирования.

Модель предполагает равномерное распределение удельной плотности AQP4 по периметру капилляра. Однако реально экспрессия аквапорина не обязательно соответствует этому идеализированному допущению. В этом случае направление и величину потоков определит кинетическая составляющая модели –  $Lp$ . Этот коэффициент будет представлять сумму индивидуальных коэффициентов, определяющих кинетику переноса жидкости в отдельно рассматриваемой области капилляра.

Разработанная модель указывает на пульсирующий характер движения ИСЖ и ЦСЖ в тканях головного мозга, учитывает кинетически регулируемую роль AQP4 в метаболизме воды и подчеркивает важность микрососудистого уровня водного обмена головного мозга. Все это соответствует клиническим наблюдениям и последним экспериментальным данным.

## MATHEMATICAL MODEL OF OSCILLATORY WATER METABOLISM OF THE BRAIN

E.P. TITOVETS, L.P. PARKHACH, E.V. BASIAKOVA

### Abstract

A mathematical model of brain water metabolism is presented. The model takes into account the latest clinical and experimental data on cerebral fluid exchange. The model makes it possible to assess, on quantitative bases, the cerebral water metabolism and its conclusions might have clinical implications.

*Keywords:* brain, mathematical model of water metabolism, aquaporin-4.

### Список литературы

1. Zhangand H, Verkman A.S. // Mol. Cell. Neurosci. 2008. Vol. 37. P. 1–10.
2. Титовец Э.П., Смянович А.Ф., Пархач Л.П. и др. // Изв. национальной Академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2015. № 1. С. 65–72.
3. Титовец Э.П. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты. Минск, 2007.
4. Aoyama M., Kakita H., Kato S. et. al. // J. of Neuroscience Research. 2012. Vol. 90. P. 2272–2280.
5. Dermietzel R. // Naturwissenschaften. 1973. Vol. 60. P. 208.
6. Erlend A. Nagelhus, Ole P. // Physiol Rev. 2013. Vol. 93. P. 1543–1562.
7. Серков С.В., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. // Медвизуализация. 2006. № 5. С. 16.
8. Groeschel S., Chong W.K., Surtees R. et. al. // Neuroradiology. 2006. Vol. 48. P. 745–754.
9. Musiek E.S, Holtzman D.M. // Nature Neuroscience. 2015. Vol. 18. P. 800–806.
10. Titovets E.P., Stepanova T.S. // News of Biomedical Sciences. 2004. № 2. P. 123–133.