



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 3. С. 250–261

Izvestiya of Saratov University. Physics, 2024, vol. 24, iss. 3, pp. 250–261

<https://fizika.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-3-250-261>, EDN: PIILVU

Научная статья

УДК 577.35



Метаболиты арахидоновой кислоты и кортикальная депрессия: от локальной модели к пространственной

А. Ю. Верисокин¹, Д. В. Вerveйко^{1✉}, А. Р. Браже²

¹Курский государственный университет, Россия, 305000, г. Курск, ул. Радищева, д. 33

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Россия, 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

Верисокин Андрей Юрьевич, кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник НИЦ физики конденсированного состояния, ffalconn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3655-7682>, AuthorID: 679926

Вerveйко Дарья Вячеславовна, кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник НИЦ физики конденсированного состояния, allegroform@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3661-3928>, AuthorID: 731741

Браже Алексей Рудольфович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета, brazhe@biophys.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1495-4652>, AuthorID: 96822

Аннотация. Предпосылки и цели: Согласно известным экспериментальным данным, различные метаболиты арахидоновой кислоты оказывают сосудосуживающее либо сосудорасширяющее действие, что, в свою очередь, влияет на нейронную активность. Воздействовать на уровень производства метаболитов можно несколькими путями: регуляцией уровня кислорода или глутамат-зависимым повышением концентрации астроцитарного кальция в ответ на активность нейронов. Для анализа возможных паттернов активности нервной ткани в ответ на изменение метаболического профиля разработана математическая модель, в рамках которой были проведены вычислительные эксперименты как в локальном случае, так и на пространственных шаблонах. **Материалы и методы:** В работе предложена точечная модель и её дальнейшее расширение для моделирования пространственно-распределённой системы связанных нейроглиоваскулярных единиц. Для проверки работоспособности модели включено внешнее воздействие, приводящее к увеличению нейронального калия и возникновению распространяющейся кортикальной депрессии, и внешнее воздействие на кальциевую активность с целью анализа влияния метаболитов арахидоновой кислоты на исследуемый процесс. **Результаты:** Разработана новая точечная модель нейроглиоваскулярной единицы, которая симулирует влияние метаболитов арахидоновой кислоты на кортикальную депрессию, при этом расширение точечной модели на пространственно-распределённый случай позволило определить пути влияния астроцитарной активности на пространственно-временные характеристики волны распространяющейся кортикальной депрессии. Численные исследования точечной и пространственной моделей подтвердили соответствие решений наблюдаемым экспериментальным эффектам, в том числе связанным с особенностями влияния метаболитов арахидоновой кислоты на скорость, обширность и время жизни волн депрессии. Предполагается, что в дальнейшем результаты теоретического исследования могут быть использованы для поиска путей вывода нервной ткани из патологических состояний, возникающих при эпилепсии, мигренях и ряде нейродегенеративных заболеваний, в том числе связанных с возникновением волн кортикальной депрессии.

Ключевые слова: нейроглиоваскулярная единица, распространяющаяся кортикальная депрессия, астроциты, арахидоновая кислота, метаболиты арахидоновой кислоты, синаптическая активность

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-74-00146).

Для цитирования: Верисокин А. Ю., Вerveйко Д. В., Браже А. Р. Метаболиты арахидоновой кислоты и кортикальная депрессия: от локальной модели к пространственной // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 3. С. 250–261. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-3-250-261>, EDN: PIILVU

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Arachidonic acid metabolites and cortical depression: From local to spatial model

A. Yu. Verisokin¹, D. V. Verveйко^{1✉}, A. R. Brazhe²

¹Kursk State University, 33 Radishcheva St., Kursk 35000, Russia

²Lomonosov Moscow State University, GSP-1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Andrey Yu. Verisokin, ffalconn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3655-7682>, AuthorID: 679926

Darya V. Verveйко, allegroform@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3661-3928>, AuthorID: 731741

Alexey R. Brazhe, brazhe@biophys.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1495-4652>, AuthorID: 96822

© Верисокин А. Ю., Вerveйко Д. В., Браже А. Р., 2024



Abstract. Background and Objectives: According to known experimental data, various metabolites of arachidonic acid have a vasoconstrictor or vasodilator effect, which in turn affects neuronal activity. The level of metabolite production can be influenced in several ways: by regulating oxygen levels or by glutamate-dependent increases in astrocytic calcium concentrations in response to neuronal activity. To analyze possible patterns of activity of nervous tissue in response to changes in the metabolic profile, a mathematical model was developed, within the framework of which computational experiments were carried out both in the local case and on spatial patterns. **Materials and Methods:** The work proposes a point model and its further extension for a spatially distributed system of connected neuroglial units. To test the performance of the model, we include an external influence leading to an increase in neuronal potassium and the occurrence of cortical depression, and an external influence on calcium activity, in order to analyze the influence of arachidonic acid metabolites on the process under study. **Results:** A new point model of the neuroglial unit has been developed that simulates the effect of arachidonic acid metabolites on cortical spreading depression, while expanding the point model to a spatially distributed case allowed us to determine the ways in which astrocytic activity influences the spatiotemporal characteristics of the wave of cortically spreading depression. Numerical studies of point and spatial models have confirmed the correspondence of the solutions to the observed experimental effects, including those associated with the peculiarities of the influence of arachidonic acid metabolites on the speed, area and lifetime of depression waves. It is assumed that in the future the results of the theoretical study can be used to find ways to return nervous tissue to the normal state from pathological conditions that occur with epilepsy, migraines and other neurodegenerative conditions associated with the occurrence of cortical depression waves.

Keywords: neuroglial unit, cortical spreading depression, astrocytes, arachidonic acid, arachidonic acid metabolites, synaptic activity

Acknowledgments: This study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 22-74-00146).

For citation: Verisokin A. Yu., Verveiko D. V., Brazhe A. R. Arachidonic acid metabolites and cortical depression: From local to spatial model. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2024, vol. 24, iss. 3, pp. 250–261 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-3-250-261>, EDN: PIIUVU

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

В последние годы получено большое количество экспериментальных данных о вазомодуляторном характере метаболитов арахидоновой кислоты (АК). Модуляция активности сосудодвигательной мускулатуры оказывает опосредованное влияние на нейронную активность, определяя концентрацию доступного кислорода и метаболические запасы энергии, необходимые для поддержания ионных градиентов и, в частности, работы натрий-калиевых насосов, а значит, влияет и на функционирование головного мозга в целом. Вместе с тем, на производство метаболитов АК существенное влияние оказывает концентрация кальция в астроцитах и концентрация кислорода в ткани. Передача сигналов между нейронами и астроцитами через нейротрансмиттерное взаимодействие, в частности, через выделение глутамата, приводит к высвобождению из астроцитов метаболитов АК, осуществляющих комплексную биполярную регуляцию васкулярного тонуса (сужение/расширение) [1], при этом повышение концентрации глиального кальция и последующее образование производных АК оказывает не прямое, а косвенное воздействие на активность соседних нейронов [2]. В недавних экспериментальных работах приведены свидетельства наличия отклонений концентраций метаболитов АК от референсных значений при ряде нейродегенеративных заболеваний, например болезней Альцгеймера и Паркинсона. Так, показано, что синтез производных АК зависит

от локальной концентрации кислорода в нервных тканях, при этом разные метаболиты АК по-разному влияют на динамику кровотока. Простагландин E_2 (PGE_2) и эпоксиэйкозатриеновая кислота (EET) приводят к расширению кровеносных сосудов, а 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота ($20-HETE$) сужает сосуды [3]. Такие конкурирующие молекулярные пути, регулирующие мозговой кровоток производными АК, продуцируемой астроцитами, достигают равновесия, которое смещается в зависимости от степени метаболической активности. В периоды покоя, когда потребление кислорода замедлено, кальциевые сигналы от астроцитов обеспечивают базальный тонус кровеносных сосудов, поддерживая мозговой кровоток на соответствующем низком уровне. В более активные периоды падение парциального давления кислорода в результате его усиленного потребления и повышение внеклеточного лактата и аденозина способствуют расширению сосудов.

Свободная АК может участвовать в развитии болезни Альцгеймера посредством нескольких механизмов. Сначала она конвертируется циклооксигеназами-1/2 и специфическими простагландинсинтазами в PGE_2 и PGD_2 , что способствует возникновению и прогрессированию нейровоспаления. Нейровоспаление имеет как положительные, так и отрицательные эффекты, благоприятствуя клиренсу пептида $A\beta(1-42)$, с одной стороны, и увеличивая выработку нейротоксичных соединений, с другой стороны. Свободная АК также участвует в синаптических функциях



в качестве ретроградного мессенджера и регулятора нейромедиаторного экзоцитоза. Наконец, некоторые исследования показали, что свободная АК и её производные активируют киназы, участвующие в гиперфосфорилировании тау-белков [4, 5].

В здоровой ткани активность нейронов стимулирует образование АК и синтез её производных $EETs$ и PGE_2 в астроцитах. $EETs$ и PGE_2 действуют на рецепторы на артериолах, приводя к их расслаблению, индуцируя расширение сосудов, что приводит к увеличению церебрального кровотока. В нормальном состоянии синтез 20- $HETE$ ингибируется оксидом азота NO, концентрация которого зависит от активности нейронов, что подавляет сокращение сосудов. При патологических ишемических процессах снижается выработка NO, активизируется синтез 20- $HETE$, приводящей к сокращению перicyтов. Противоположные эффекты воздействия $EETs$, PGE_2 -зависимой релаксации и 20- $HETE$ -индуцированного сокращения не приводят к существенному изменению диаметра сосудов, а значит, не обеспечивают необходимое увеличение интенсивности кровотока, что со временем может привести к энергетическому голоданию и нейронной смерти. Манипулирование этим балансом может стать перспективным терапевтическим методом лечения неадекватного снижения мозгового кровотока, которое происходит при некоторых видах деменции и после инсульта.

В настоящее время существует большое количество моделей, которые с разной степенью детализации описывают нейронную активность, кальциевые волны в астроцитах, взаимодействие нейронов и астроцитов, нейроваскулярные связи (см., например, обзоры [6–8]). Тем не менее подавляющее большинство современных моделей не затрагивают роль метаболитов АК, синтезируемых в астроцитах, и динамику нейронального NO в регуляторных процессах, ограничиваясь исключительно моделированием кальциевых волн в астроцитах или же нейронной активности. При этом экспериментальные данные позволяют с уверенностью утверждать, что именно динамика АК и NO отвечает за управление кровотоком и нейронной активностью в критических ситуациях, сопровождающихся гипоксией или гипероксией, а значит, понимание таких процессов невозможно без создания новой комплексной математической модели, объясняющей процессы

синтеза метаболитов АК и NO и их функциональные взаимодействия.

В работе построены минималистичные точечная и пространственная модели нейроглиоваскулярной единицы (НГВЕ) с учётом вазомодуляторного действия метаболитов арахидоновой кислоты. Первоначально авторы статьи отталкивались от минималистичной точечной модели влияния концентрации кальция в астроците на производство арахидоновой кислоты и в дальнейшем – её метаболитов, подбирая биофизически реалистичный набор параметров исходя из соответствия известным экспериментальным данным. Далее модель расширяли добавлением кальциево-васкулярной динамики, основываясь на экспериментальных данных по вазомодуляторному действию метаболитов АК. Кроме того, к числу переменных модели добавляли концентрацию кислорода, значение которой влияет на синтез метаболитов АК, в дальнейшем оказывающих непосредственное влияние на радиус сосудов, увеличивающийся при гипоксии и уменьшающийся при гипероксии, а также производство метаболитов АК. Затем модель дополняли нейронной компонентой, описывающей синаптическую активность, влияющую на кальциевую динамику в астроците и зависимую от радиуса сосудов. Последним этапом построения модели является переход от локальной динамики в точке к пространственно-распределённой сети взаимосвязанных НГВЕ. Численные решения локальных моделей проводились методом Адамса–Башфорта, в случае пространственного решения модели было выполнено в среде AGEOM [9], использующей метод Рунге–Кутты 4-го порядка.

1. Локальная модель нейроглиоваскулярной единицы

1.1. Влияние астроцитарного кальция на синтез метаболитов арахидоновой кислоты

Согласно экспериментальным данным, уровень кальция в астроците определяет интенсивность синтеза АК. В астроците происходит синтез её сосудорасширяющих метаболитов: $EETs$ и PGE_2 . Помимо этого, часть АК диффундирует через межклеточное пространство к кровеносному сосуду, с дальнейшим синтезом сосудосуживающей 20- $HETE$. Для описания этого процесса построим модель, описывающую динамику изменения цитоплазматического кальция $[Ca^{2+}]_{cyt}$, АК в астроците $[AA]_a$ и в межклеточном пространстве $[AA]_{ext}$, сосудорасширяющего $[EETs]$



(для простоты исследования ограничиваемся рассмотрением только метаболита *EET_s* и сосудосуживающего метаболита *20-HETE*). В результате получаем следующую модель:

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]_{cyt}}{dt} &= \frac{[Ca^{2+}]_0 - [Ca^{2+}]_{cyt}}{\tau_{Ca^{2+}}} + f_{Ca^{2+}}, \\ \frac{d[AA]_a}{dt} &= \frac{[AA]_0 - [AA]_a}{\tau_{AA}} + \\ &+ k_{AA} \cdot MM([Ca^{2+}]_{cyt}^2, k_{AA}^2) - V_{EETs} + J_{AA_{me}}, \\ \frac{d[AA]_{ext}}{dt} &= \frac{[AA]_{ext0} - [AA]_{ext}}{\tau_{AA_{ext}}} - V_{HETE} - J_{AA_{me}}, \\ \frac{d[EETs]}{dt} &= \frac{[EETs]_0 - [EETs]}{\tau_{EETs}} + V_{EETs}, \\ \frac{d[HETE]}{dt} &= \frac{[HETE]_0 - [HETE]}{\tau_{HETE}} + V_{HETE}. \end{aligned} \quad (1)$$

Производство метаболитов определяется значением концентраций АК и доступного кислорода $[O_2]$, который на данном этапе моделирования принимается постоянным (повышение уровня кислорода способствует увеличению производства АК):

$$V_{EET} = k_{EETs} \cdot MM([AA]_a, k_{MEETs}) \cdot MM([O_2], k_{MO_2}),$$

$$\begin{aligned} V_{HETE} &= k_{HETE} \cdot MM_s([AA]_{ext}, k_{s_{HETE}}, m_{s_{HETE}}) \times \\ &\times MM_s([O_2], k_{s_{O_2}}, m_{s_{O_2}}). \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь и далее функции *MM* и *MM_s* задают зависимости сигмоидного вида:

$$MM(x, k) = x / (x + k); \quad MM_s(x, k, m) = 1 / (1 + e^{-k(x-m)}). \quad (3)$$

Транспорт АК через мембрану астроцита определяется потоком

$$J_{AA_{me}} = k_{AA_{in}} [AA]_{ext} - k_{AA_{out}} [AA]_a. \quad (4)$$

Модель включает в себя минимальное количество переменных, основной её целью является подтверждение соответствия качественных и количественных результатов численного решения экспериментально наблюдаемым закономерностям.

Для этого проведен вычислительный эксперимент, результаты которого представлены на рис. 1, где показана динамика изменений концентраций переменных в случае кратковременного роста $[Ca^{2+}]_{cyt}$ в результате некоторого стимула на интервале времени 100–150 с.

В связи с минималистичностью модели авторы не делают акцент на природе внешнего воздействия, упрощённо предполагают, что в математическую модель добавлен некоторый внешний стимул цитоплазматическому кальцию $f_{Ca^{2+}}$. Для наглядного сравнения времени отклика переменных модели на изменение кальция в астроците на рис. 1 также изображена вертикальная пунктирная линия, которая соответствует началу роста концентрации кальция. Видно, что изменения концентрации кислорода существенно

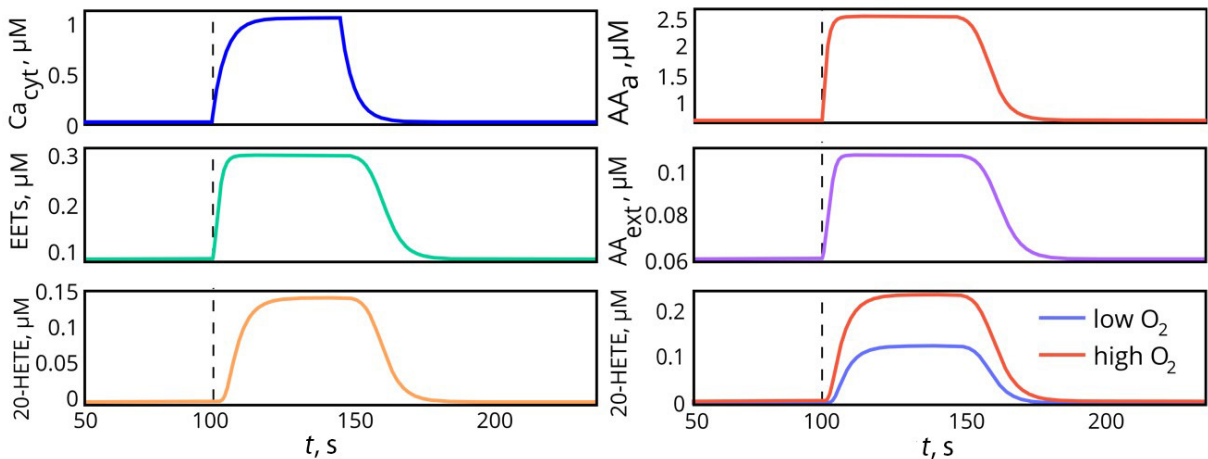


Рис. 1. Динамика АК и её метаболитов при увеличении кальция. Внизу справа – динамика изменения концентрации *20-HETE* при высоком и низком уровнях доступного кислорода. Пунктирная линия показывает начало роста концентрации астроцитарного кальция (цвет онлайн)

Fig. 1. Dynamics of AA and its metabolites with increasing calcium. The below right figure shows the dynamics of *20-HETE* concentrations at high and low levels of available oxygen. The dotted line shows the beginning of an increase in astrocytic calcium concentration (color online)



вливают на общую концентрацию синтезируемых метаболитов (см. рис. 1, внизу справа, где синий цвет соответствует низкому уровню (10 μM), а красный – высокому (50 μM)).

Используемые здесь и далее значения параметров, а также начальные значения переменных разработанных моделей приведены в табл. 1–2. Выбор используемых значений связан, с одной стороны, с имеющимися теоретическими исследованиями (значения параметров, определяющих IP_3 -опосредованную кальциевую динамику [10, 11]), известными моделями нейронной активности [12, 13], а также корреляцией с известными экспериментальными данными [2, 3, 14].

2.2. Влияние метаболитов арахидоновой кислоты на радиус кровеносного сосуда

Для учёта влияния метаболитов АК на васкулярный тонус добавим в модель уравнения для радиуса кровеносного сосуда и концентрации до-

ступного кислорода:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{rest} - r}{\tau_r} + k_{EETs}[EETs] - k_{HETE}[HETE],$$

$$\frac{d[O_2]}{dt} = \frac{[O_2]_0 - [O_2]}{\tau_{O_2}} + k_{O_2r}r - k_{CMRO_2}.$$

В нормальном состоянии радиус кровеносного сосуда равен r_{rest} , $EETs$ и $20-HETE$ оказывают сосудорасширяющее и сосудосуживающее действие соответственно. В предлагаемой модели выбраны наиболее простые линейные приближения, упрощённо представляющие динамику процессов, определяющих размеры кровеносного сосуда и концентрацию кислорода. При этом известно, что размер просвета кровеносного сосуда зависит от тонуса гладкомышечной стенки: сосудосуживающие соединения увеличивают тонус мышц, сосудорасширяющие – ослабляют. Необходимо отметить, что существуют достаточно точные модели регуляции просвета сосу-

Таблица 1 / Table 1

**Начальные значения переменных
Initial values of variables**

$[Ca^{2+}]_{cyt}$	0.075 мкМ	$[O_2]$	30 мкМ	$[AA]_a$	0.1 мкМ
$[Ca^{2+}]_{ER}$	2 мкМ	$[Glu]$	0 мкМ	$[EETs]$	0.035 мкМ
$[IP_3]$	0.16 мкМ	$[K^+]$	3 мМ	$[HETE]$	0.001 мкМ
$[AA]_{ext}$	0.01 мкМ	$[Na^+]$	10 мМ	r	0.1 мм
$[ATP]$	0.5 (a.u.)	h	0 (a.u.)		

Таблица 2 / Table 2

**Значения параметров представленных в работе моделей
Parameter values of the models presented in the work**

d_1	0.13 мкМ	τ_{EETs}	1.1 с	τ_{EETs}	1.1 с
d_2	1.049 мкМ	k_{AAEETs}	10 мкМ	k_{AAEETs}	10 мкМ
d_3	0.943 мкМ	τ_K^+	100 с	τ_K^+	100 с
d_5	0.082 мкМ	τ_{Na}^+	20 с	τ_{Na}^+	20 с
c_1	0.35 (a.u.)	δ_K^+	0.02 мМ	δ_K^+	0.02 мМ
v_1	1.3 c^{-1}	δ_{Na}^+	0.03 мМ	δ_{Na}^+	0.03 мМ
v_2	0.11 c^{-1}	Λ	10 (a.u.)	λ	10 (a.u.)
v_3	2.2 мкМ/с	τ_{Glu}	0.1 с	τ_{Glu}	0.1 с
v_4	0.25 мкМ/с	τ_{O_2}	6 с	τ_{O_2}	6 с
v_5	0.01 мкМ/с	k_{O_2r}	1.2 мкмоль/(m^2c)	k_{O_2r}	1.2 мкмоль/(m^2c)
v_6	0.2 мкМ/с	k_{AA}	0.1 мкМ	r_{rest}	0.05 мм
k_1	1 c^{-1}	τ_{AA}	1.5 с	τ_r	0.5 с
k_2	1 мкМ	V_{glu}	1 мкМ/с	k_{rEETs}	3.5 мм/(с·мкМ)
k_4	1.1 мкМ	k_{AAout}	0.05 c^{-1}	k_{rHETE}	0.5 мм/(с·мкМ)
a_2	$0.14 \text{ (мкМ}\cdot\text{c)}^{-1}$	k_{AAin}	0.01 c^{-1}	k_{rK}^+	2 мм/(с·мМ)
k_{er}	0.05 мкМ	k_g	0.78 мкМ	γ	1 (a.u.)
τ_r	7.143 с	τ_{HETE}	5 с	τ_{AAext}	300 с



да, однако здесь предлагается минималистичное представление, основанное на простых линейных приближениях. В нашей модели концентрация кислорода линейно зависит от состояния кровеносного сосуда, а также от скорости церебрального метаболизма кислорода, которую на данном этапе мы описываем в виде константы k_{CMRO_2} . На рис. 2 показан отклик радиуса кровеносного сосуда и кислорода на изменения метаболитов АК при увеличении уровня астроцитарного кальция. Увеличение концентрации *EETs* приводит к расширению кровеносного сосуда, при этом влияние *20-НЕТЕ* на первом этапе не ощущается в связи с задержкой во времени, связанной с разными скоростями синтеза *20-НЕТЕ* и *EETs*, а также скоростями преодоления АК и *EETs* мембран астроцита. Со временем увеличение концентрации *20-НЕТЕ* приводит к существенному уменьшению радиуса. Аналогичные изменения с задержкой по времени происходят и с концентрацией доступного кислорода.

2.3. Модель нейроглиоваскулярной единицы

На последнем этапе предлагаемая модель расширена, чтобы учесть комплекс взаимосвязанных процессов, протекающих между элементами нейроглиоваскулярной единицы (НГВЕ). В частности, в модель добавляются: 1) IP_3 -зависимая кальциевая динамика; 2) синаптическая активность; 3) функционирование натрий-калиевых каналов; 4) уровень АТФ, определяющего метаболические запасы энергии; 5) зависимость

скорости церебрального метаболизма кислорода от состояния НГВЕ.

Для описания IP_3 -зависимой кальциевой динамики в астроците используем модельный подход из [10] с изменениями, описанными в работе [11], в которой определены все потоки, входящие в следующие уравнения для цитоплазматического кальция, кальция в эндоплазматическом ретикулуме, динамику IP_3 , глутамата:

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]_{cyt}}{dt} &= (1 - SVR) \cdot (J_{channel} + J_{leak} - J_{pump}) + \\ &+ SVR \cdot (J_{in} - J_{out}) + f_{Ca^{2+}}, \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{ER}}{dt} &= (1 - SVR) \cdot \nu_{ER}, \\ \frac{d[IP_3]}{dt} &= SVR \cdot (J_{\delta} + J_{Glu}) - \frac{[IP_3] - k_{IP_3\infty}}{\tau_r}, \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h}, \\ \frac{d[Glu]}{dt} &= \frac{[Glu]_{amb} - [Glu]}{\tau_{Glu}} + k_{K^+} V_{K^+}. \end{aligned} \quad (6)$$

При этом зависимость интенсивности кальциевых событий от глутамата определяется величиной J_{Glu} , а значение глутамата зависит от текущего уровня синаптической активности, определяемого V_{K^+} . Для простоты исследования используется минималистическая модель нейронной активности [12] через описание функционирования натрий-калиевых насосов

$$\begin{aligned} \frac{d[K^+]}{dt} &= \frac{[K^+]_{bath} - [K^+]}{\tau_{K^+}} - 2\lambda I_{pump} + \delta_{K^+} V_{K^+} + J_{K_{ext}}, \\ \frac{d[Na^+]}{dt} &= \frac{[Na^+]_{bath} - [Na^+]}{\tau_{Na^+}} - 3I_{pump} + \delta_{Na^+} V_{K^+}. \end{aligned} \quad (7)$$

Здесь ток через натрий-калиевый насос берём в форме, представленной в работе [13]

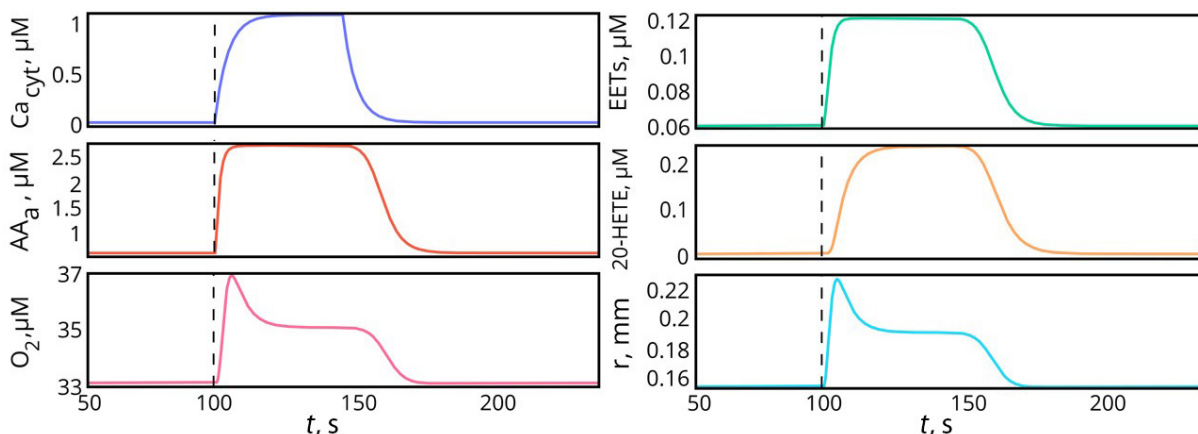


Рис. 2. Влияние метаболитов АК на радиус кровеносного сосуда и уровень доступного кислорода. Пунктирная линия показывает начало роста астроцитарного кальция (цвет онлайн)

Fig. 2. Influence of AA metabolites on the radius of the blood vessel and the level of available oxygen. The dotted line shows the beginning of the rise in astrocytic calcium (color online)



(см. формулу (6) из [13]), включая влияние АТФ в функциональную зависимость $\rho([ATP])$:

$$I_{pump} = \frac{\rho([ATP])}{(1 + \exp(3.5 - [K^+])) \left(1 + \exp\left(\frac{25 - [Na^2+]}{3}\right)\right)} \quad (8)$$

При этом возбудимость нейрона зависит от значения концентрации калия: $V_{K^+} = \bar{v}(K^+) + V_{0_{K^+}}$, где

$$\bar{v}([K]_o) = \begin{cases} 0, & [K]_o < 4.5 \\ -63.9093 + 20.0921[K]_o - \\ -1.53505([K]_o)^2 + \\ +0.0533615([K]_o)^3 - \\ -0.000690027([K]_o)^4. \end{cases}$$

Метаболические запасы определяются величиной АТФ, зависящей от степени насыщения нейрона кислородом, тока через натрий-калиевый насос и самого уровня синаптической

активности:

$$\frac{d[ATP]}{dt} = \frac{[ATP]_0 - [ATP]}{\tau_{ATP}} + k_{ATP} \cdot MM_s([O_2], k_{s_{ATP-O_2}}, m_{s_{ATP-O_2}}) - \gamma_{ATP} I_{pump} - [ATP] \cdot MM_s(V_{K^+}, k_{s_V}, m_{s_V}). \quad (9)$$

На радиус сосуда с учётом синаптической активности, помимо метаболитов АК, влияет также уровень калия:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{rest} - r}{\tau_r} + k_{EETS} [EETS] - k_{HETE} [HETE] + k_{K^+} [K^+]. \quad (10)$$

Также включается влияние глутамата и тока через натрий-калиевый насос на скорость церебрального метаболизма кислорода:

$$k_{CMRO_2} = k_{CMRO_2_0} + k_{I_{pump}} \cdot MM_s(I_{pump}, k_{s_{I_{pump}}}, m_{s_{I_{pump}}}) + k_{Glu} \cdot MM_s([Glu], k_{s_{Glu}}, m_{s_{Glu}}). \quad (11)$$

В качестве численного исследования предложенной модели симулируется ситуация возникновения режима распространяющейся кортикальной депрессии (РКД), чтобы показать

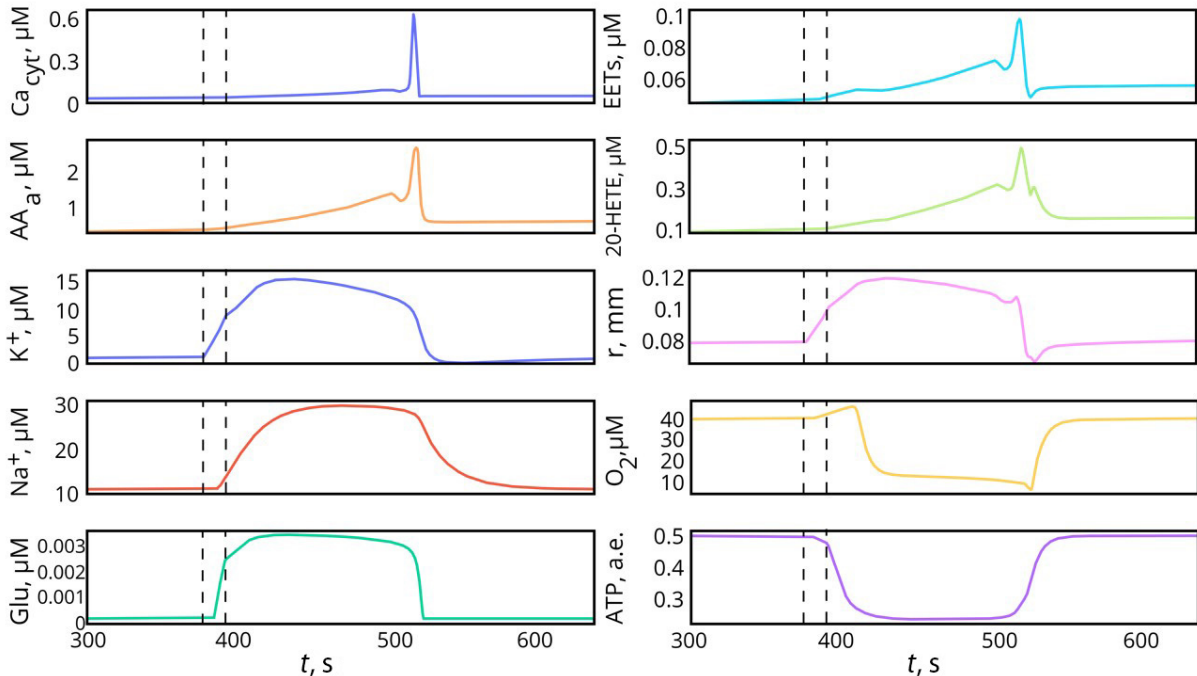


Рис. 3. Возникновение режима РКД при повышении уровня концентрации калия и влияние метаболитов АК на выход из неё. Пунктирные линии показывают момент начала и конца повышения уровня калия в НГВЕ (цвет онлайн)

Fig. 3. Emergence of the CSD regime with an increase in the level of potassium concentration and the influence of AA metabolites on the exit from it. The dotted lines indicate the beginning and end of the increase in potassium levels in the NGVU (color online)



возможность её контроля через влияние метаболитов АК на васкулярный тонус. На рис. 3 (см. пунктирные линии) представлено решение модели, в котором после стабилизации переменных было проведено кратковременное повышение уровня калия в промежутке времени от 380 до 395 с для стимуляции синаптической активности. Данное повышение приводит к повышению нейронной активности, которое требует поглощения больших запасов энергии, в результате чего доступный уровень АТФ значительно снизился. В начале процесса увеличение концентрации калия способствует расширению сосуда и увеличению концентрации доступного кислорода, однако в дальнейшем из-за падения АТФ синаптическая активность снижается, прекращается удаление глутамата, концентрация кислорода существенно падает, несмотря на большую величину радиуса кровеносного сосуда. При этом концентрация калия по-прежнему остаётся на высоком уровне. Таким образом возникает режим РКД. Повышение концентрации глутамата способствует увеличению концентрации астроцитарного кальция и, как следствие (540 с на рис. 3), росту концентраций метаболитов АК, однако рост 20-НЕТЕ происходит с задержкой по сравнению с ростом $EETs$, что не приводит к сокращению радиуса сосуда. Лишь при достижении достаточно большого значения 20-НЕТЕ радиус сосуда начинает уменьшаться, чему способствует кальциевое событие в астроците. В результате радиус кровеносного сосуда начинает уменьшаться, нейроваскулярная единица возвращается в нормальное состояние. При этом последовательно происходит рост концентраций АТФ, кислорода, возвращение калия к нормальному значению.

2. Пространственная модель нейроглиоваскулярной единицы

Численное решение локальной модели НГВЕ показало, что влияние метаболитов АК в процессе РКД на параметры кровеносного сосуда способно контролировать время её продолжительности. В данном разделе продемонстрировано как влияют пространственные неоднородности характеристик НГВЕ на распространение волны РКД в пространстве с учётом эффекта метаболитов АК. Для этого проводится решение в двумерной области, считая, что каждая её точка представляет собой НГВЕ, при этом эти точки связаны друг с другом посредством диффузионных связей.

При построении концепции НГВЕ, используемой в данной работе, авторы основываются на экспериментальных данных [15, 16], согласно которым: 1) тела возбуждающих/пирамидных нейронов лежат отдельно от астроцитов; 2) пространственный домен астроцита охватывает дендриты от большого количества нейронов и может содержать в себе несколько тел тормозных нейронов; 3) через один домен астроцита может проходить несколько сосудов, каждый из которых в этом пространстве будет охвачен его «ножкой». Другими словами, авторы основываются на том факте, что клетка астроцита может быть достаточно сегрегирована на субдомены. Более того, в литературе имеются оценки количества нейронов (а также количества принадлежащих им синапсов и дендритов), которые «обслуживает» в среднем один астроцит. Так, в работе [17] указано, что один протоплазматический астроцит в коре головного мозга грызунов контактирует с 4–8 нейронами, там же на рис. 6 показано покрытие ножками астроцитов кровеносных сосудов. Таким образом, в нашей работе одному астроциту сопоставляется от 4 до 10 НГВЕ, при этом, если брать средние размеры астроцитарных клеток у мышей (примерно 40–60 на 40–60 мкм) и количество аксонов нейронов, приходящихся на эту область, то одной НГВЕ будет соответствовать область размером порядка 20×20 мкм.

Исходя из биофизических соображений, в рамках предложенной модели диффузионные связи между отдельными элементами возможны посредством следующих переменных: $[K^+]$, $[AA]_{ext}$, $[O_2]$, $[ATP]$. Отметим, что диффузия $[ATP]$ существенно мала и протекает исключительно между соседними НГВЕ, диффузия остальных переменных модели осуществляется либо в рамках одной НГВЕ, либо существенно мала, что позволяет не учитывать её при дальнейшем модельном исследовании.

Авторы расширяют предложенную локальную модель, дополняя её диффузионными связями между соседними элементами. Численные решения выполнены в среде AGEOM [9]. При этом решения предложенной модели происходят на прямоугольной области/изображении, в котором каждый пиксель представляет собой отдельную НГВЕ. В каждой точке области выполняется решение предложенной ранее точечной модели НГВЕ, связь между отдельными пикселями организуется путём диффузионных процессов.

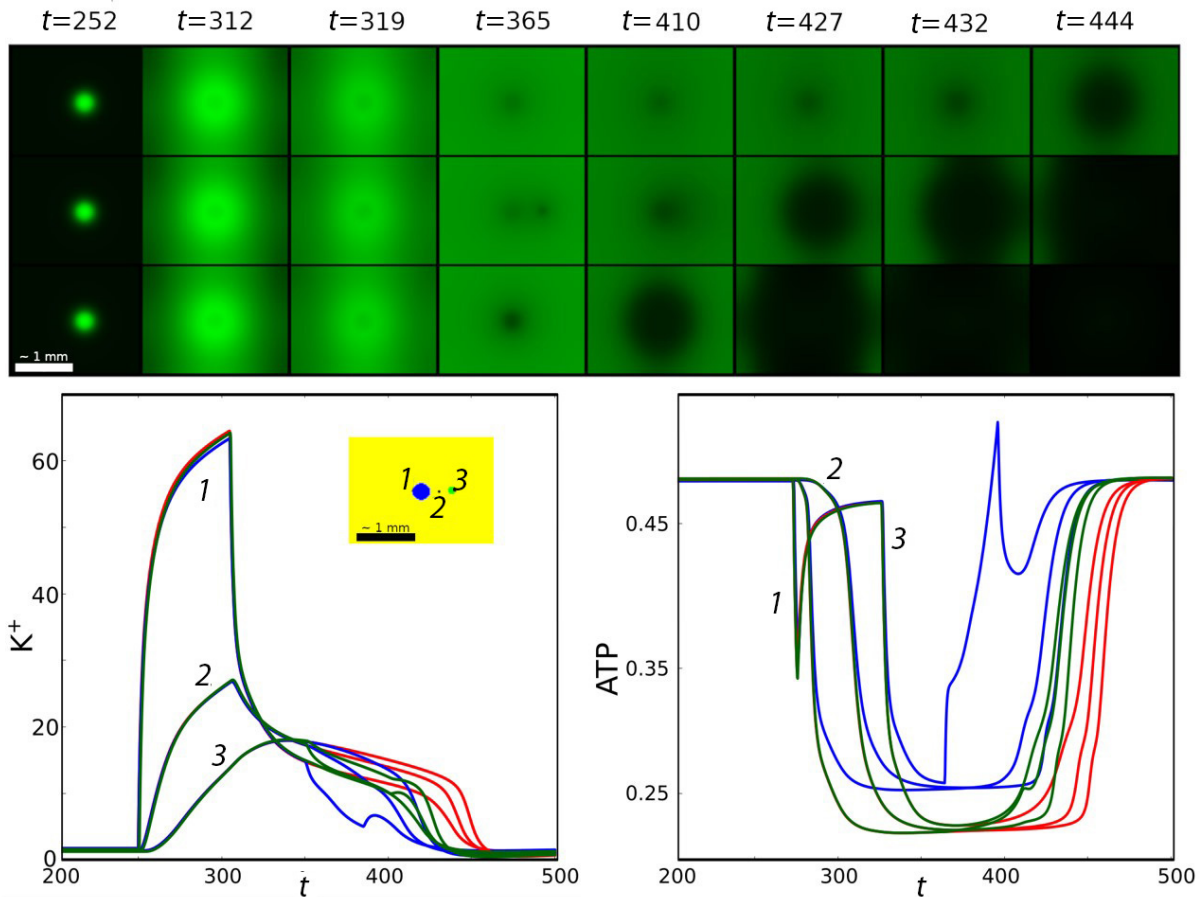


Рис. 4. Волны РКД на пространственном шаблоне связанных НГВЕ. Сверху: примеры возникновения волны РКД при повышении калия в центре области моделирования. Внизу слева: динамика изменения калия, внизу справа: динамика изменения АТФ в точках 1, 2, 3, местоположение которых показано на вставке (цвет онлайн)

Fig. 4. CSD waves on the spatial pattern of connected NGVUs. Top: examples of the occurrence of an CSD wave with an increase in potassium in the center of the simulation area. Bottom left: dynamics of changes in potassium, bottom right: dynamics of changes in ATP at points 1, 2, 3, the location of which is shown in the inset (color online)

На рис. 4, на вставке внизу, слева показан шаблон, использованный при численных решениях с пространственными размерностями: обозначенная область размером в 1 мм соответствует 50 НГВЕ. Синяя область показывает участок, в котором при решении происходила стимуляция калия во всех трёх решениях, представленных на рис. 4 сверху, а также при стимуляции астроцитарной активности (см. рис. 4, нижнее решение сверху), зелёная область соответствует участку, на котором проводилась стимуляция астроцитарной активности (см. рис. 4, нижнее решение сверху).

Верхняя последовательность решений на рис. 4, сверху отображает возникновение волны РКД, возникающей в центре области решения (синяя область на вставке внизу, слева) в связи со внешней стимуляцией калия на промежутке времени от 250 до 300 с. Внешняя стимуляция

калия (решения показаны на рис. 4 красным цветом, на левом графике, внизу, точки решений соответствуют вставке на рисунке) вызывает формирование волны, распространяющейся через соседние НГВЕ в пространстве, при этом, как и в локальной модели, происходит интенсивное поглощение АТФ (решения показаны на рис. 4, красным цветом, на правом графике, внизу), приводящее к состоянию РКД, выход из которой происходит после восполнения запасов АТФ. Следует отметить, что начальное падение концентрации АТФ в точке калиевой стимуляции временно переходит в рост из-за увеличения уровня кислорода, но в дальнейшем запасы энергии в системе резко падают. Времена начала волны РКД и её завершения определяются расстоянием от места стимуляции.

Для исследования влияния метаболитов АК на динамику РКД повышается интенсивность



кальциевой активности путем изменения уровня J_{Glu} на промежутке времени от 380 до 400 с в областях, в которых происходила стимуляция калием (синяя область на вставке), а также на некотором расстоянии от неё (зелёная область на вставке). Повышение уровня кальциевой активности стимулирует синтез метаболитов АК, аналогично динамике, представленной на рис. 3 (см. решение в момент времени 540 с). В обоих случаях наблюдается уменьшение времени РКД. При стимуляции в центральной области решения (см. рис. 4, сверху, нижняя последовательность) выход из состояния РКД происходит очень быстро, так как рост АТФ быстро приводит НГВЕ в нормальное состояние (графики синего цвета для калия и АТФ). Если же стимуляция была в соседней области, то задержка восстановления становится несколько больше (см. рис. 4, сверху, средняя последовательность), однако выход из состояния РКД происходит существенно быстрее, чем без стимуляции (графики зелёного цвета для калия и АТФ).

4. Обсуждение результатов и выводы

Предложенные в работе модели симулируют ключевые пути взаимодействия основных элементов нервной ткани (астроциты, нейроны, кровеносные сосуды, межклеточные процессы) с учётом динамики АК и её метаболитов. При этом точечная и пространственная модели учитывают влияние метаболитов арахидоновой кислоты на уровень сосудистого тонуса. Модели имеют ряд ограничений, в частности, нет разделения вклада $EETs$ и PGE_2 , не рассматривается влияние комплекса нейромодуляторов на исследуемые в работе процессы.

Несмотря на свои упрощения, результаты моделирования успешно воспроизводят наблюдаемые в экспериментах явления, связанные с вазомодулирующим влиянием метаболитов АК на синаптическую активность [2], зависимость синтеза АК от концентрации кислорода в нервной ткани [14], двунаправленные пути регуляции сосудистого тонуса метаболитами АК [1], а также влияние повышения уровня метаболитов 20-НЕТЕ на изменение уровня кровотока и синаптическую активность [3].

В процессе построения пространственной математической модели была создана последовательность моделей, при этом на каждом этапе производилась настройка модельных параметров до достижения качественного и количественного соответствия известным экспериментальным

данным. Так, первая модель, рассмотренная в работе, позволила определить возможные значения параметров АК в астроците и межклеточном пространстве, а также параметров метаболитов АК. Далее были определены параметры, при которых динамика концентрации кислорода и размера кровеносного сосуда соответствует известным экспериментальным данным. При расширении модели на случай НГВЕ и включения соответствующих переменных авторы использовали известные теоретические исследования IP_3 -зависимой кальциевой динамики в астроците [10, 11] и нейронной активности [12, 13]. Полученные решения подтвердили качественное и количественное соответствие динамики переменных модели известным авторам экспериментальным данным, а решение пространственной модели позволило определить характер влияния метаболитов АК на распространение волн РКД.

Численные исследования представленных в работе моделей позволяют утверждать, что управление динамикой заднего фронта волны РКД в нервной ткани возможно, в том числе путём воздействия на астроцитарную активность посредством активизации синтеза метаболитов АК, оказывающих прямое воздействие на сосудистый тонус и высвобождение запасов энергии.

Полученные в рамках предложенной модели результаты могут быть в дальнейшем использованы как для анализа путей взаимодействия элементов нейроглиоваскулярной единицы, так и для определения возможных терапевтических путей воздействия на нервную ткань, функционирование которой нарушено вследствие нейродегенеративных патологий.

Список литературы

1. Koehler R. C., Gebremedhin D., Harder D. R. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation // *J. Appl. Physiol.* 2006. Vol. 100. P. 307–317. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00938.2005>
2. Attwell D., Buchan A., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar B. A., Newman E. Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature.* 2010. Vol. 468. P. 232–243. <https://doi.org/10.1038/nature09613>
3. Zhenzhou L., McConnell H. L., Stackhouse T. L., Pike M. M., Zhang W., Mishra A. Increased 20-HETE signaling suppresses capillary neurovascular coupling after ischemic stroke in regions beyond the infarct // *Front. Cell. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Article number 762843. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.762843>
4. Gómez-Ramos A., Díaz-Nido J., Smith M. A., Perry G., Avila J. Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells // *J. Neurosci.*



- Res. 2003. Vol. 71. P. 863–870. <https://doi.org/10.1002/jnr.10525>
5. González A., Singh S. K., Churruca M., Maccioni R. B. Alzheimer's Disease and Tau Self-Assembly: In the Search of the Missing Link // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, iss. 8. Article number 4192. <https://doi.org/ijms23084192>
6. Yamazaki K., Vo-Ho V.-K., Bulsara D., Le N. Spiking Neural Networks and Their Applications: A Review // *Brain Sciences*. 2022. Vol. 12, iss. 7. Article number 863. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070863>
7. Manninen T., Havela R., Linne M. L. Computational Models for Calcium-Mediated Astrocyte Functions // *Front. Comput. Neurosci.* 2018. Vol. 12. Article number 14. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00014>
8. Huneau C., Benali H., Chabriat H. Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging: A Critical Review of Dynamic Models // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9. Article number 467. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00467>
9. Постнов Д. Э., Постнов Д. Д., Журин Р. А. Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского. Моделирование колебательных и волновых процессов в двумерных средах произвольной геометрии на базе высокоскоростных параллельных вычислений на графических процессорных устройствах по технологии CUDA «AGEOM_CUDA». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012610085 РФ от 10.01.2012.
10. Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A. H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration // *Cell Calcium*. 2006. Vol. 39. P. 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.10.009>
11. Verisokin A. Yu., Verveyko D. V., Postnov D. E., Brazhe A. R. Modeling of astrocyte networks: Towards realistic topology and dynamics // *Front. Cell. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Article number 645068. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.645068>
12. Chizhov A. V., Zefirov A. V., Amakhin D. V., Smirnova E. Y., Zaitsev A. V. Minimal model of interictal and ictal discharges “Epileptor-2” // *PLoS Comput. Biol.* 2018. Vol. 14. Article number e1006186. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006186>
13. Cressman J. R., Ullah G., Ziburkus J., Schiff S. J., Barreto E. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics // *J. Comput. Neurosci.* 2009. Vol. 26, iss. 2. P. 159–170. <https://doi.org/10.1007/s10827-008-0132-4>
14. MacVicar B. A., Newman E. A. Astrocyte regulation of blood flow in the brain // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. Vol. 7. Article number a020388. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020388>
15. Volterra A., Liaudet N., Savtchouk I. Astrocyte Ca²⁺ signalling: An unexpected complexity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 15. P. 327–335. <https://doi.org/10.1038/nrn3725>
16. Khakh B., Sofroniew M. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits // *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. P. 942–952. <https://doi.org/10.1038/nn.4043>
17. Verkhratsky A., Nedergaard M. Physiology of Astroglia // *Physiol. Rev.* 2018. Vol. 98. P. 239–389. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2016>

References

1. Koehler R. C., Gebremedhin D., Harder D. R. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J. Appl. Physiol.*, 2006, vol. 100, pp. 307–317. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00938.2005>
2. Attwell D., Buchan A., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar B. A., Newman E. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 2010, vol. 468, pp. 232–243. <https://doi.org/10.1038/nature09613>
3. Zhenzhou L., McConnell H. L., Stackhouse T. L., Pike M. M., Zhang W., Mishra A. Increased 20-HETE signaling suppresses capillary neurovascular coupling after ischemic stroke in regions beyond the infarct. *Front. Cell. Neurosci.*, 2021, vol. 15, article no. 762843. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.762843>
4. Gómez-Ramos A., Díaz-Nido J., Smith M. A., Perry G., Avila J. Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells. *J. Neurosci. Res.*, 2003, vol. 71, pp. 863–870. <https://doi.org/10.1002/jnr.10525>
5. González A., Singh S. K., Churruca M., Maccioni R. B. Alzheimer's Disease and Tau Self-Assembly: In the Search of the Missing Link. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, iss. 8, article no. 4192. <https://doi.org/10.3390/ijms23084192>
6. Yamazaki K., Vo-Ho V.-K., Bulsara D., Le N. Spiking Neural Networks and Their Applications: A Review. *Brain Sciences*, 2022, vol. 12, iss. 7, article no. 863. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070863>
7. Manninen T., Havela R., Linne M. L. Computational Models for Calcium-Mediated Astrocyte Functions. *Front. Comput. Neurosci.*, 2018, vol. 12, article no. 14. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00014>
8. Huneau C., Benali H., Chabriat H. Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging: A Critical Review of Dynamic Models. *Front. Neurosci.*, 2015, vol. 9, article no. 467. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00467>
9. Postnov D. E., Postnov D. D., Zhirin R. Saratov State University. *The “AGEOM_CUDA” Software for Simulation of Oscillatory and Wave Processes in Two-Dimensional Media of Arbitrary Geometry on the Basis of High-Speed Parallel Computing on Graphics Processing Unit Technology CUDA*. Certificate of state registration of computer program No. 2012610085 RF dated January 10, 2012 (in Russian).
10. Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A. H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration. *Cell Calcium*, 2006, vol. 39, pp. 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.10.009>
11. Verisokin A. Yu., Verveyko D. V., Postnov D. E., Brazhe A. R. Modeling of astrocyte networks: Towards realistic topology and dynamics. *Front. Cell. Neurosci.*,



- 2021, vol. 15, article no. 645068. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.645068>
12. Chizhov A. V., Zefirov A. V., Amakhin D. V., Smirnova E. Y., Zaitsev A. V. Minimal model of interictal and ictal discharges “Epileptor-2”. *PLoS Comput. Biol.*, 2018, vol. 14, article no. e1006186. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006186>
13. Cressman J. R., Ullah G., Ziburkus J., Schiff S. J., Barreto E. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics. *J. Comput. Neurosci.*, 2009, vol. 26, iss. 2, pp. 159–170. <https://doi.org/10.1007/s10827-008-0132-4>
14. MacVicar B. A., Newman E. A. Astrocyte regulation of blood flow in the brain. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2015, vol. 7, article no. a020388. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020388>
15. Volterra A., Liaudet N., Savtchouk I. Astrocyte Ca^{2+} signalling: An unexpected complexity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2014, vol. 15, pp. 327–335. <https://doi.org/10.1038/nrn3725>
16. Khakh B., Sofroniew M. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat. Neurosci.*, 2015, vol. 18, pp. 942–952. <https://doi.org/10.1038/nn.4043>
17. Verkhratsky A., Nedergaard M. Physiology of Astroglia. *Physiol. Rev.*, 2018, vol. 98, pp. 239–389. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2016>

Поступила в редакцию 06.04.2024; одобрена после рецензирования 11.05.2024; принята к публикации 03.06.2024
The article was submitted 06.04.2024; approved after reviewing 11.05.2024; accepted for publication 03.06.2024