

УДК 57.023

Этезова Ф.М.^{1,2}, Нарциссов Я.Р.^{1,3}, Машковцева Е.В.^{1,2}**3D МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ
ПАРАЦЕТАМОЛА В ПЕЧЁНОЧНОЙ ДОЛКЕ**¹Институт цитохимии и молекулярной фармакологии, г. Москва²Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова", г. Москва³Группа биомедицинских исследований, БиДиФарма ГмбХ, Зик, Германия

Цель нашей работы — построить универсальную 3D модель структуры функциональной единицы печени для изучения её функциональных свойств в норме и патологии на примере метаболизма парацетамола. Полученная высоко детализированная модель отражает современные представления о гемодинамике в пространстве печёночной долики и может быть использована для изучения фармакокинетики и фармакодинамики различных метаболитов.

Ключевые слова: печеночная доляка, уравнение Навье-Стокса, реакция-диффузия, нестационарные распределения концентраций

Печень участвует в обмене белков, липидов, углеводов, пигментов, гормонов, витаминов, микроэлементов [1], кроме того, её ферменты вносят основной вклад в ряд сложных процессов трансформации и выведения ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств. Таким образом, метаболическая функция является одной из самых важных. При чрезмерной нагрузке, например, при частом употреблении алкоголя или пищи с высоким содержанием жиров, применении гепатотоксичных препаратов в токсических дозах или на постоянной основе, печень может не справиться со своей функцией и начать накапливать токсины.

Парацетамол (ацетаминофен, N-ацетил-парааминофенол) — широкодоступный, безрецептурно отпускаемый обезболивающий, гепатотоксичный препарат, входящий в группу нестероидных противовоспалительных средств. У взрослых активная побочная реакция может развиваться после приема внутрь 10-15 г парацетамола. Такой эффект обусловлен накоплением в следствии истощения ферментных систем печени N-ацетил-P-бензохинонимина. Это вещество связывается с мембранными белками митохондрий, нарушая нормальную работу дыхательной цепи, что приводит к некрозу ткани [2]. Первоначально в случае передозировки парацетамолом могут возникнуть тошнота, рвота, боль в животе и другие неспецифические диспепсические расстройства, но клинические признаки поражения печени проявляются через 2-4 дня. В тяжелых случаях могут развиваться острая печёночная недостаточность и коагулопатии [3]. Однако несмотря на доказанную опасность приёма высоких доз парацетамола, в широкой практике не осуществляется её индивидуальный подбор для групп пациентов, имеющих заболевания печени в своём анамнезе.

Интерес к вопросу моделирования печёночной долики и протекающих в ней физиологических процессов, значительно вырос. Исследователи применяют различные подходы, методы и материалы. Традиционно токсикологический риск соединения исследуется

с помощью комбинации методов *in vivo* и *in vitro*, однако результаты таких исследований сложно аппроксимировать на организм человека и использовать в клинической практике. В свою очередь компьютерное моделирование позволяет избежать проведения длительных, дорогостоящих экспериментов и инвазивных процедур.

Система кровоснабжения печени двойная и имеет сложную организацию [4], [5]. К сожалению, все её особенности не учтены ни в одной из существующих моделей [6], [7], [8], [9], что объясняется необходимостью больших вычислительных ресурсов для реализации модели такой высокой степени детализации. Распространенным подходом в построении геометрии сосудистого русла печёночной долики является объединение двух приносящих кровь сосудов в один, а также явное изображение только крупных. То есть капилляры синусоидного типа представлены в таких моделях в виде пористой среды, имитирующей паренхиму [10].

Моделирование проводилось нами в цифровом 3D фантоме, представляющем собой общепринятую структурно-функциональную единицу печени — классическую долюку Кирнана [5], [11], изображённую в виде шестиугольной симметричной структуры. Модель включает в себя все типы сосудов кровоснабжающих долюку: портальную артерию и вену, центральную вену печени, а также сосуды меньшего калибра: вокругдольковые и внутридольковые вены и артерии, синусоидные капилляры. Движущей силой для тока крови являлся заданный нами градиент давления на торцевых поверхностях сосудов, который и определяет скорость её движения.

Моделирование кровотока осуществлялось на основе решения нестационарного уравнения Навье-Стокса для течения несжимаемой не Ньютоновской жидкости с динамической вязкостью соответствующей модели Карро [12], [13]. Конвекционные токи в паренхиме печени оценивались в соответствии с законом Дарси. Пространственное распределение метаболитов в паренхиме печени моделировалось с использованием краевых задач для уравнения реакции-диффузии с конвекцией.

Нами была построена 3D модель функциональной единицы печени в соответствии с её морфометрическими характеристиками, получен корректный профиль скоростей в моделируемых сосудах и распределение парацетамола в паренхиме печёночной долики. Результаты моделирования позволяют получить пространственно-временное распределение парацетамола в рассматриваемой области паренхимы печени вблизи кровеносных сосудов с учетом неоднородности возможного распределения метаболизирующих ферментов. Временная динамика пространственных паттернов указывает на постепенное накопление препарата в ткани на фоне изменяющейся динамики содержания парацетамола в кровотоке. Показано, что смешение венозной и артериальной крови оказывает существенное влияние на

формирование уровня концентрации препарата в печени.

Заключение и выводы

Таким образом, полученная высоко детализированная 3D модель может быть использована для изучения распределения и других метаболитов в условиях нормы и патологии. Кроме того, возможно и моделирование биохимических процессов с получением в качестве результата распределения конъюгированных и токсичных метаболитов в сосудах печеночной дольки.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Trefts, M. Gannon, and D. H. Wasserman, "The liver," *Curr Biol*, vol. 27, no. 21, pp. R1147-R1151, Nov 6 2017, doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
2. J. G. Diaz Ochoa, J. Bucher, A. R. Pery, J. M. Zaldivar Comenges, J. Niklas, and K. Mauch, "A multi-scale modeling framework for individualized, spatiotemporal prediction of drug effects and toxicological risk," *Front Pharmacol*, vol. 3, p. 204, 2012, doi: 10.3389/fphar.2012.00204.
3. B. Ward and J. M. Alexander-Williams, "Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics," *Acute Pain*, vol. 2, no. 3, pp. 139-149, 1999, doi: 10.1016/s1366-0071(99)80006-0.
4. B. Vollmar and M. D. Menger, "The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair," *Physiol Rev*, vol. 89, no. 4, pp. 1269-339, Oct 2009, doi: 10.1152/physrev.00027.2008.
5. S. Lorente, M. Hautefeuille, and A. Sanchez-Cedillo, "The liver, a functionalized vascular structure," *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 16194, Oct 1 2020, doi: 10.1038/s41598-020-73208-8.
6. E. Rohan, J. Camprova Turjanicova, and V. Liska, "Geometrical model of lobular structure and its importance for the liver perfusion analysis," *PLoS One*, vol. 16, no. 12, p. e0260068, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0260068.
7. W. Ding, S. Liu, S. Li, D. Ge, F. Li, and D. Gao, "Simulation of blood and oxygen distributions in a hepatic lobule with sinusoids obstructed by cancer cells," *J Theor Biol*, vol. 446, pp. 229-237, Jun 7 2018, doi: 10.1016/j.jtbi.2018.03.016.
8. C. Debbaut, J. Vierendeels, J. H. Siggers, R. Repetto, D. Monbaliu, and P. Segers, "A 3D porous media liver lobule model: the importance of vascular septa and anisotropic permeability for homogeneous perfusion," *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, vol. 17, no. 12, pp. 1295-310, 2014, doi: 10.1080/10255842.2012.744399.
9. A. Ziemys, V. Simic, M. Milosevic, M. Kojic, Y. T. Liu, and K. Yokoi, "Attenuated Microcirculation in Small Metastatic Tumors in Murine Liver," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 5, May 12 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13050703.
10. A. Bonfiglio, K. Leungchavaphongse, R. Repetto, and J. H. Siggers, "Mathematical modeling of the circulation in the liver lobule," *J Biomech Eng*, vol. 132, no. 11, p. 111011, Nov 2010, doi: 10.1115/1.4002563.
11. N. Kruepunga, T. B. M. Hakvoort, J. Hikspoors, S. E. Kohler, and W. H. Lamers, "Anatomy of rodent and human livers: What are the differences?," *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, vol. 1865, no. 5, pp. 869-878, May 1 2019, doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.019.

12. Y. R. Nartsissov, "Application of a multicomponent model of convectonal reaction-diffusion to description of glucose gradients in a neurovascular unit," *Front Physiol*, vol. 13, p. 843473, 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.843473.
13. Y. R. Nartsissov, "The Effect of Flux Dysconnectivity Functions on Concentration Gradients Changes in a Multicomponent Model of Convectonal Reaction-Diffusion by the Example of a Neurovascular Unit," *Defect and Diffusion Forum*, vol. 413, pp. 19-28, 2021, doi: 10.4028/www.scientific.net/DDF.413.19.